



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η επίδραση των συστατικών του ροδιού στην υγεία και τον
καρκίνο»**

Σακκάς Γ. Ανδρέας

Γεωπόνος Π.Ε.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γιαννούλη Περσεφόνη, Επίκουρος Καθηγήτρια Τεχνολογίας και Ποιοτικού Ελέγχου Τροφίμων Φυτικής Προέλευσης στο Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Λιάκος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»**



MASTER THESIS

«The effect of pomegranate ingredients on health and cancer»

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	4
Περίληψη	6
Abstract.....	7
1. Εισαγωγή.....	8
1.1 Σκοπός	9
2. Η Ροδιά.....	10
2.1 Ιστορικά στοιχεία και βοτανικά χαρακτηριστικά	10
2.2 Η διατροφική αξία του ροδιού	12
3. Ρόδι και υγεία	15
3.1 Η κατάσταση της υγείας σήμερα	15
3.2 Παθογένεια καρδιαγγειακών παθήσεων και εγκεφαλικών επεισοδίων.....	16
3.3 Φλαβονοειδή και καρδιαγγειακές παθήσεις	18
3.4 Ρόδι και καρδιαγγειακές παθήσεις	19
3.5 Ρόδι και νευρολογικές παθήσεις.....	20
3.6 Ρόδι και ευεξία.....	21
4. Ρόδι και καρκίνος.....	24
4.1 Μοριακοί μηχανισμοί χημειοπροφύλαξης.....	24
4.2 Ρόδι και καρκίνος του δέρματος	26
4.3 Ρόδι και καρκίνος του μαστού.....	28
4.4 Ρόδι και καρκίνος του προστάτη	33
5. Ρόδι, ασφάλεια και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα	38
6. Συμπεράσματα	40
7. Βιβλιογραφία	42

Ευχαριστίες

Φτάνοντας σε αυτό το σημείο, αισθάνομαι συνάμα συγκίνηση και ανακούφιση. Η γραφή αυτών των γραμμών σημαίνει την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας και το κλείσιμο άλλου ενός μεγάλου κεφαλαίου στη ζωή μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω, όσο οι λέξεις μπορούν φτωχά να το εκφράσουν, τον Κύριό μου που με βοήθησε να φτάσω εδώ.

Θα ήθελα ακόμη, να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα. Περσεφόνη Γιαννούλη, που κατ' αρχάς δέχθηκε την επιθυμία μου και αφιέρωσε το χρόνο της στο να αναλάβουμε μαζί το πόνημα αυτό και που με τις γνώσεις της, τις συμβουλές της, τις παρατηρήσεις της και την συνεχή επικοινωνία μας, βοήθησε καθοριστικά στην διεκπεραίωση αυτής της εργασίας. Επίσης ευχαριστώ τους καθηγητές, κ. Λιάκο Παναγιώτη και κ. Καψωριτάκη Ανδρέα για το χρόνο που διέθεσαν για την ανάγνωση, την διόρθωση και τις παρατηρήσεις της διπλωματικής μου.

Επιπλέον, δεν ξεχνώ τους συγγενείς μου, ιδιαίτερος την γιαγιά μου Ανδριάννα, και τους ανεκτίμητους φίλους μου, άτομα τα οποία με βοήθησαν και με βοηθάνε καθημερινά με ποικίλους τρόπους. Στο σημείο αυτό, οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ σε τρεις ανθρώπους που είχα την τιμή να γνωρίσω σε αυτό το μεταπτυχιακό, να αισθανθώ ξανά μαζί τους φοιτητής στα έδρανα του αμφιθεάτρου και πάνω απ' όλα, να γίνω φίλος τους. Στέλλα, Σωτήρη και Εύα, δεν θα έφτανα εδώ χωρίς εσάς.

Ολοκληρώνοντας, θα ήθελα να αποδώσω την τιμή που αξίζει στα πρόσωπα της οικογένειάς μου, στην αδερφή μου Σύλβια Βασιλική, στον αδερφό μου Παναγιώτη αλλά ιδίως στον πατέρα μου Γεώργιο και στη μητέρα μου Άννα, τους δύο αυτούς ιερούς και ηρωικούς ανθρώπους που θυσιάζονται καθημερινά, αγηφώντας προσωπικούς κόπους και στερήσεις, για να μην λείψει τίποτα. Μπαμπά, μαμά, σας ευχαριστώ που με την αγάπη σας με φτάσατε στο σημείο αυτό και ελπίζω να σας κάνω περήφανους.

*Alle mie nipoti,
Petra e Tea.*

*Στις ανιψιές μου,
Πέτρα και Τέα.*

Περίληψη

Τίτλος: Η επίδραση των συστατικών του ροδιού στην υγεία και τον καρκίνο.

Εισαγωγή: Οι καρδιαγγειακές παθήσεις, το εγκεφαλικό επεισόδιο και ο καρκίνος αποτελούν τις τρεις συνηθέστερες αιτίες θανάτου στον κόσμο. Η ροδιά (*Punica granatum*) είναι ένα φυτό που χρονολογείται από την αρχαιότητα και οι χρήσεις της στην ιατρική είναι καταγεγραμμένες από πολλούς παλιούς πολιτισμούς. Υπάρχουν ολοένα και αυξανόμενα στοιχεία ότι η κατανάλωση ροδιού, είτε σε μορφή φρούτου ή χυμού, έχει θεαματικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του ροδιού και των συστατικών που περιέχει στην πρόληψη της ανθρώπινης υγείας, μέσω της πρόληψης καρδιαγγειακών παθήσεων και εγκεφαλικού, και στην πρόληψη και αντιμετώπιση του καρκίνου, με έμφαση σε αυτόν του δέρματος, του μαστού και του προστάτη.

Υλικά και Μέθοδοι: Η αναζήτηση και η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τις διεθνείς βάσεις δεδομένων Pub Med, Scopus και Google Scholar. Η επιλογή πηγών έγινε βάσει της σύγχρονης βιβλιογραφίας των τελευταίων ετών.

Αποτελέσματα: Τα ευεργετικά αποτελέσματα του ροδιού είναι ξεκάθαρα. Παρατηρήθηκαν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιπολλαπλασιαστικές, και αποπτωτικές ιδιότητες οι οποίες αποδίδονται στην μεγάλη ποικιλία φυτοχημικών που περιέχει. Αναλυτικά, φάνηκε πως η καθημερινή κατανάλωση χυμού ροδιού ο οποίος είναι πλούσιος σε πολυφαινόλες, όπως φλαβονοειδή, ελλαγικό οξύ και πουνικαλαγίνη έχει οφέλη στην ανθρώπινη καρδιαγγειακή υγεία και στην πρόληψη εγκεφαλικού. Επιπροσθέτως, δρώντας εναντίων διάφορων μοριακών στόχων, μεγάλη ποικιλία προϊόντων ροδιού κατάφερε να αναστείλει την ανάπτυξη και να προκαλέσει απόπτωση σε πολυάριθμες ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές.

Συμπεράσματα: Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας γεννάται το συμπέρασμα πως το ρόδι και τα συστατικά του προάγουν ποικιλοτρόπως την ανθρώπινη υγεία ενώ παράλληλα αποτελούν πολλά υποσχόμενα χημειοπροφυλακτικά μέσα. Θεωρείται πως το ρόδι είναι ένα ευεργετικής σημασίας τρόφιμο στην ανθρώπινη υγεία και η καθημερινή του κατανάλωση ενθαρρύνεται. Ελπίζουμε ότι η παρούσα ανασκόπηση θα δώσει μερικές αξιόλογες ενδείξεις για συνεχιζόμενες έρευνες πάνω σε αυτό το ελκυστικό βοτανικό είδος και θα προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την χρήση των συστατικών του ως φάρμακα κατά του καρκίνου.

Λέξεις – Κλειδιά: Ρόδι (*Punica granatum*), καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνος του δέρματος, καρκίνος του μαστού, καρκίνος του προστάτη, φυτοχημικά, χημειοπροφύλαξη.

Abstract

Title: The effect of pomegranate ingredients on health and cancer.

Introduction: Cardiovascular disease, stroke and cancer are the three most common causes of death in the world. Pomegranate (*Punica granatum*) is a plant dating back to antiquity and its uses in medicine are recorded by many ancient civilizations. There is growing evidence that the consumption of pomegranate, whether in the form of fruit or juice, has spectacular effects on human health.

Purpose: The purpose of this review is to evaluate the efficacy of pomegranate and its constituents in promoting human health through the prevention of cardiovascular disease and stroke, and in the prevention and treatment of cancer, with an emphasis on skin, breast and prostate cancer.

Materials and Methods: The bibliography was searched and reviewed using the international databases of PubMed, Scopus and Google Scholar. The selection of sources was based on the contemporary literature of recent years.

Results: The beneficial effects of pomegranate are clear. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-proliferative, and apoptotic properties have been observed which are attributed to the large variety of phytochemicals it contains. In particular, daily consumption of pomegranate juice rich in polyphenols such as flavonoids, ellagic acid and punicalagin has shown benefits to human cardiovascular health and stroke prevention. In addition, by acting against various molecular targets, a wide variety of pomegranate products have been able to inhibit growth and induce apoptosis in numerous human cancer cell lines.

Conclusions: From the literature review it is concluded that pomegranate and its constituents promote human health in a variety of ways, while being promising chemopreventive agents. Pomegranates are considered to be a beneficial food in human health and their daily consumption is encouraged. We hope that this review will provide some valuable clues to ongoing research on this attractive botanical species and will provide valuable information on the use of its constituents as anti-cancer drugs.

Keywords: Pomegranate (*Punica granatum*), Cardiovascular Diseases, Skin Cancer, Breast Cancer, Prostate Cancer, Phytochemicals, Chemoprevention.

1. Εισαγωγή

Τα τρόφιμα αποτελούν τις πηγές ενέργειας που χρειάζεται ο άνθρωπος προκειμένου να διατηρηθεί στη ζωή. Ο σύγχρονος καταναλωτής έχει συνειδητοποιήσει την αδιάρρηκτη σχέση μεταξύ φαγητού και υγείας. Σήμερα η υγιεινή διατροφή αποτελεί βασικό παράγοντα όχι μόνο για τον περιορισμό του κινδύνου πολλών κοινών χρόνιων παθήσεων π.χ. του διαβήτη και της υπέρτασης αλλά και για την προώθηση της ευζωίας γενικότερα. Κατά συνέπεια, νέες στρατηγικές που θα καταστήσουν αποτελεσματικότερες τις παρεμβάσεις που προωθούν την υγιεινή διατροφή ως μέσω πρόληψης ασθενειών κρίνονται απαραίτητες. Στα πλαίσια αυτών των στρατηγικών γίνονται μελέτες για την ενίσχυση της διατροφής μας με τροφές που έχουν ευεργετική σημασία για την υγεία. Αυτές οι μελέτες θα προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για την αύξηση των υγιεινών διατροφικών συνηθειών. Οι καταναλωτές του σήμερα είναι συνειδητοποιημένοι, ενδιαφέρονται για τη σχέση μεταξύ υγείας και φαγητού και, πράγματι, δύο από τα σημαντικότερα κριτήρια επιλογής των τροφίμων εκτός από την τιμή, είναι τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά και η διατροφική τους αξία.

Το ρόδι (*Punica granatum* L.) είναι ένας από τους αρχαιότερους βρώσιμους καρπούς που καλλιεργούνται ευρέως σε πολλές τροπικές και υποτροπικές χώρες. Υπάρχει αυξανόμενο επιστημονικό ενδιαφέρον γι' αυτό το φρούτο, επειδή θεωρείται ότι είναι μια υπερτροφή (super food) με μεγάλο όφελος στην ανθρώπινη υγεία. Η κατανάλωση του γίνεται είτε ως νωπός καρπός ή ως χυμός. Το ρόδι το οποίο συνήθως απαντάται στο εμπόριο στις δύο προαναφερθείσες μορφές, αποτελείται από συστατικά που βρίσκουν εφαρμογές σε διάφορους φρουτώδεις οίνους, μαρμελάδες ή ζελέ αυξάνοντας την διατροφική τους αξία. Συστατικά του ροδιού επίσης περιέχονται σε φάρμακα φυτικής προέλευσης και συμπληρώματα διατροφής. Όπως κάθε φρούτο, έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία και αυτό αποδίδεται στις πολλές κατηγορίες ουσιών υψηλής διατροφικής αξίας που βρίσκονται αφενός στα διάφορα μέρη του φυτού όπως είναι η ρίζα, ο κορμός, ο φλοιός, τα φύλλα, αφετέρου δε στο εδώδιμο μέρος δηλαδή τον καρπό (πολυφαινόλες, ταννίνες, ανθοκυανίνες κ.ά.), όπου και επικεντρώνεται το ενδιαφέρον.^[1,7]

Τελευταία όμως, το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από τον συγκεκριμένο καρπό έχει γίνει εντονότερο, λόγω της πολύ υψηλής συγκέντρωσής του σε αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες καταπολεμούν τις ελεύθερες ρίζες και οδηγούν στην προστασία της ανθρώπινης υγείας όπως για παράδειγμα την αντιμετώπιση φλεγμονών, την απομάκρυνση της πλάκας από τις αρτηρίες ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης, βελτιώνοντας την καρδιαγγειακή υγεία και εμφανίζοντας αντικαρκινικές ιδιότητες π.χ. του καρκίνου του προστάτη, που είναι η επικρατέστερη μορφή καρκίνου στο ανδρικό φύλο. Άλλες επιδράσεις των συστατικών του ροδιού στην υγεία είναι ότι ουσίες που προέρχονται από αυτό έχουν αντιμικροβιακές ιδιότητες και αντιδιαβητικές, ενώ παράλληλα μπορούν να βελτιώσουν τη στοματική και δερματική υγιεινή.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), υγεία ορίζεται ως «η κατάσταση της πλήρους σωματικής, πνευματικής και κοινωνικής ευεξίας, και όχι απλώς η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας». Σήμερα ο σύγχρονος άνθρωπος προσεγγίζει τον όρο υγεία ως μια συνεχώς εξελισσόμενη έννοια, ένα πολυδιάστατο φαινόμενο με πολλές προεκτάσεις το οποίο σχετίζεται με τη διατροφή και τον συνολικό τρόπο ζωής του. Για τους παραπάνω λόγους, καθημερινά με τη βοήθεια της επιστήμης ο καταναλωτής ανακαλύπτει νέα δεδομένα κυρίως σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης με τα οποία εμπλουτίζει το καθημερινό του πιάτο.

Για πρώτη φορά με την παρούσα διατριβή θα επιχειρηθεί μια εκτεταμένη ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας για την επίδραση των συστατικών του ροδιού στην υγεία και τον καρκίνο.

1.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η μελέτη της επίδρασης των συστατικών του ροδιού στην υγεία και τον καρκίνο. Οι άξονες προσέγγισης του στόχου είναι οι εξής: α) η μελέτη της διατροφικής αξίας του συγκεκριμένου καρπού, β) οι ευεργετικές δράσεις των συστατικών του στην υγεία και γ) ο αντικαρκινικός ρόλος των συστατικών του.

2. Η Ροδιά

2.1 Ιστορικά στοιχεία και βοτανικά χαρακτηριστικά

Η ροδιά (*Punica granatum*) είναι ένας φυλλοβόλος θάμνος του γένους *Punica* της οικογένειας Lythraceae, ο οποίος μπορεί να φτάσει τα 5 έως 10 m σε ύψος, ανάλογα με τις προτιμήσεις του καλλιεργητή εάν γίνεται λόγος για γεωργική εκμετάλλευση. Το φυτό είναι ιθαγενές στην περιοχή που εκτείνεται από το σημερινό Ιράν έως τα Ιμαλάια της βόρειας Ινδίας και έχει καλλιεργηθεί από την αρχαιότητα σε ολόκληρη την περιοχή της Μεσογείου, της Ασίας, της Αφρικής και της Ευρώπης.^[1]

Το επιστημονικό όνομα *Punica granatum* δόθηκε πρώτη φορά από τον Σουηδό βοτανολόγο Κάρολο Λινναίο, στο βιβλίο του *Species Plantarum* το 1753. Όσον αφορά την ετυμολογία του, στις πρώτες γραπτές αναφορές του, στην αρχαία Μεσοποταμία, εμφανίζεται με τον όρο *nurma*,^[2] αλλά η σημερινή αποδεκτή εκδοχή προέρχεται από το λατινικό *malum punicum*, που σημαίνει «μήλο από την Καρχηδόνα», μια πόλη της Τυνησίας απ' όπου τα εκλεκτής ποιότητας ρόδια εισάγονταν στην Ιταλία, και το μεσαιωνικό λατινικό *granatum* που σημαίνει «με σπόρους». Ολόκληρο το όνομα δηλαδή «το φέρον πολλά σπέρματα Καρχηδονικό μήλο».^[3] Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως η αντίστοιχη γαλλική λέξη *grenade* (*γκρενάντ*), αποτέλεσε την προέλευση της αγγλικής λέξης *grenade*, δηλαδή χειροβομβίδα, λόγω ομοιοτήτων μεταξύ του καρπού και του συγκεκριμένου όπλου.^[4]

Η ιστορία αυτού του φυτού είναι συναρπαστική, καθώς φαίνεται να είναι συνυφασμένη με την ανακάλυψη της γεωργίας από τον άνθρωπο, ενώ ακόμη, αναφορές στην ροδιά και στον καρπό της γίνονται σε πάρα πολλούς αρχαίους πολιτισμούς και βιβλία, από τον Ελληνικό και Κινεζικό έως και την Παλαιά Διαθήκη.^[1] Στον Εισ Δήμητραν Ομηρικό ύμνο του 7^{ου} π.Χ. αιώνα, στον στίχο 372 «ρόιης κόκκον ἔδωκε φαγεῖν μελιθδέα λάθρη», εξιστορείται πως ο Άδης, ο θεός του κάτω κόσμου, έδωσε στην Περσεφόνη, την κόρη της θεάς της γεωργίας Δήμητρα, να φάει 6 σπόρους ροδιού για να την δελεάσει να μείνει μαζί του ως γυναίκα του. Εκείνη, ενώ τελικά επέστρεψε στους θεούς, τιμωρήθηκε για την συναίνεσή της να δοκιμάσει τους σπόρους, και έπρεπε να περνάει 6 μήνες του έτους στον κάτω κόσμο, και τους υπόλοιπους στον άνω. Η διαβίωσή της στον κάτω κόσμο, ερμηνεύτηκε από τους αρχαίους Έλληνες ως η εποχή του χειμώνα, ενώ η ανάστασή της και η επιστροφή στον άνω, ως η εποχή της άνοιξης.^[2,4]

Η ροδιά συναντάται ακόμα και σε πολλά βιβλία της Παλαιάς Διαθήκης, όπως η Έξοδος, το Δευτερονόμιο, Α΄ Βασιλειών κ.ά., ενώ ακόμη, κάποιοι ιστορικοί και θεολόγοι υπερασπίζονται πως τελικά ο απαγορευμένος καρπός στον Παράδεισο, μπορεί να ήταν ρόδι και όχι μήλο^[2], χωρίς φυσικά αυτό να μπορεί να αποδειχθεί. Στην Εβραϊκή παράδοση, διδάσκεται ότι το ρόδι είναι σύμβολο δικαιοσύνης, γνώσης και σοφίας, διότι πιστεύεται ότι έχει συνολικά 613 σπόρους, όπου ο κάθε σπόρος αντιστοιχεί σε μία από τις 613 εντολές της Πεντατεύχου ή εβραϊστί Τορά (Torah).^[2] Αυτό φυσικά δεν έχει αποδειχθεί, καθώς ο αριθμός των σπόρων ποικίλει ανάλογα το μέγεθος του καρπού και την

καλλιεργήσιμη ποικιλία, και μελέτες δείχνουν πως ο αριθμός αυτός μπορεί να φτάσει μέχρι και τους 1300.^[4]

Η ροδιά εμφανίστηκε στην Κίνα κατά την περίοδο της δυναστείας Χαν (206 π.Χ.-220 μ.Χ.) πιθανότατα από εμπόρους που ταξίδευαν από την Μέση Ανατολή. Αργότερα, οι Ισπανοί κατακτητές έφεραν το φυτό στον Νέο Κόσμο. Όταν ο Ερνάν Κορτές κατέκτησε τους Αζτέκους τον 16^ο αιώνα μ.Χ., φύτεψε ροδιές, οι οποίες ήταν το σύμβολο της χώρας του, στο Μεξικό, για να συμβολίσει την κατάκτησή του. Καθώς τα χρόνια πέρασαν, Ιησουίτες ιεραπόστολοι την μετέφεραν κατά τον 18^ο αιώνα μ.Χ. στις πολιτείες του Τέξας, της Φλόριδα, της Αριζόνα και της Καλιφόρνια, όπου και καλλιεργείται σήμερα σε εκτεταμένο βαθμό.^[1,2]

Υπάρχουν περισσότερες από 500 διαφορετικές ποικιλίες ροδιάς που διαδίδονται σε όλο τον κόσμο. Ωστόσο, ο τύπος της ποικιλίας που επικρατεί σε ορισμένες περιοχές αντικατοπτρίζει τις προτιμήσεις στη γεύση των τοπικών πληθυσμών όπως για παράδειγμα στην Ινδία προτιμούνται οι μη στυφές ποικιλίες. Η προέλευση των σημερινών ποικιλιών βρίσκεται υπό αμφισβήτηση, μιας και οι περισσότερες από αυτές είναι παράγωγα μεταλλάξεων χωρίς να υπάρχουν επίσημες καταγραφές της προέλευσής τους. Εξαιρέσεις αποτελούν ορισμένες ποικιλίες που είναι αποτέλεσμα σκόπιμης αναπαραγωγής. Μερικές από τις σημαντικότερες ποικιλίες που καλλιεργούνται σήμερα ανά τον κόσμο παρουσιάζονται παρακάτω.

Country	Variety
China	Dabaitian, Heyinruanzi, Tongpi, Bopi
Egypt	Arabi, Manfaloty, Nab ElGamal, Wardy
Georgia	Pirosmani, Rubin, Shirvani, Slunar, Vedzisuri, Imeretis Sauketeso
Greece	Hermione, Persephone, Porphirogeneti
India	Ganesh, Mridula, Bhagwa, Ruby, Alandi
Iran	Malas-e-Saveh, Rabab-e-Neyriz, Malas-e-Yazdi, Sishe Kape-Ferdos, Naderi-e-Budrood
Israel	Rosh Hapered, Malisi, Wonderful, Asmar
Italy	Dente di Cavallo, Neirana, Profeta, A dente Molfetta, Ecotipo Turi, Maddaloni Dolce, Giardino Chiuso Dolce
Malta	Blance, Dulce Colourada, Cagin
Morocco	Gjebali, Djeibi, Grenade Jaune, Grenade rouge, Bzou, Sefri, Cheifi
Spain	Mollar de Elche, Agri de albaterra, Valenciana
Tunisia	Gabsi, Tounsi, Zehri, Mezzi, Jebali, Garoussi, Kalaii, Zaghouani
Turkey	Cekirdksiz, Ernar, Fellahyemez, Hatay, Akanar, Hicaznar, Janarnar
USA	Wonderful, Early Foothill, Granada, Spanish sweet, Ruby red

Εικόνα 1. Καλλιεργούμενες ποικιλίες ροδιάς ανά τον κόσμο.

Ο καρπός που προέρχεται από αυτό το φυτό ονομάζεται ρόδι. Πρόκειται για έναν λείο στρόγγυλο καρπό ο οποίος, ανάλογα την ποικιλία, μπορεί να φέρει χρώμα κίτρινου-πράσινου, ανοιχτού ή βαθύ κόκκινου, χαρακτηριστικό των περισσότερων ποικιλιών και το πιο επιθυμητό στον καταναλωτή, έως και μαύρου όπως είναι η εβραϊκή ποικιλία Asmar.^[7,8]

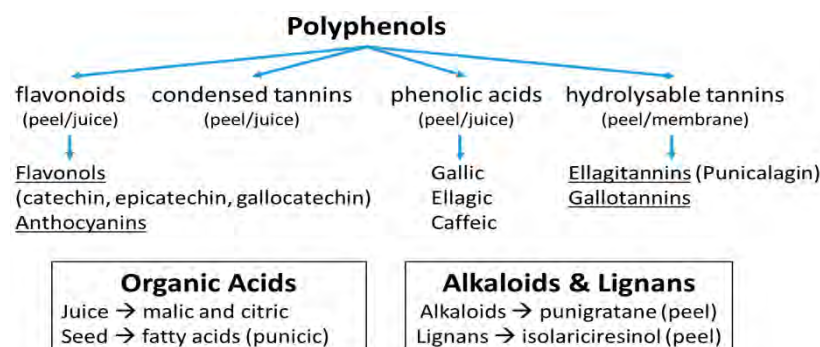
Το ρόδι αποτελείται από δύο επιμέρους τμήματα. Εξωτερικά βρίσκεται το σκληρό, δερματώδες περικάρπιο. Εκεί, διακρίνεται ο κάλυκας ο οποίος μοιάζει με μικρή κορώνα, είναι τελείως κλειστός ή εν μέρει ανοιχτός ανάλογα την ποικιλία και το στάδιο ανάπτυξης^[7], διατηρείται έως την ωρίμανση του φρούτου και είναι από τα γνωστότερα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου καρπού. Κάλυκας ονομάζεται το σύνολο των σεπάλων του άνθους, τα οποία έχουν ρόλο προστατευτικό όταν αυτό βρίσκεται σε στάδιο μπουμπουκιού, και αργότερα, όταν ανθίσει, υποστηρικτικό για τα πέταλα. Λόγω του προστατευτικού τους ρόλου, η αντίστοιχη αγγλική λέξη *sepalum* δόθηκε από τον βοτανολόγο Necker το 1790 η οποία προήλθε από την αρχαιοελληνική λέξη *σκέπη*.^[5]

Μετά το περικάρπιο, συναντάται το σπογγώδες μεσοκάρπιο ή αλλιώς *albedo*, που αποτελεί το εσωτερικό τοίχωμα του καρπού, επί του οποίου τα χυμώδεις αρίλλια (*arils*) είναι προσκολλημένα. Αρίλλια ή αλλιώς επισπέρματα, είναι ο βοτανικός όρος που χρησιμοποιείται και αναφέρεται στο εδώδιμο τμήμα του ροδιού, τα οποία σχηματίζονται ως μια πολύ λεπτή μεμβράνη που προέρχεται από τα επιδερμικά κύτταρα του σπέρματος, δηλαδή του σπόρου. Ανάλογα την ποικιλία που καλλιεργείται, τα αρίλλια μπορεί να είναι χρώματος βαθύ κόκκινου ή εντελώς λευκά, ενώ η σκληρότητα του σπόρου που εσωκλείεται, εξαρτάται από τον βαθμό σκληροεγγύματος που περιέχει.^[4] Ορισμένες ποικιλίες με πολύ μαλακούς σπόρους, συχνά παρεξηγούνται ως άσπερμες, γεγονός που δεν ισχύει^[7]. Εσωτερικά, ο καρπός διαμερισματοποιείται μέσω των μεμβρανών που υπάρχουν, οι οποίες διαχωρίζουν τα αρίλλια σε ομάδες, χωρίς όμως αυτά να προσκολλώνται σε αυτές, παρά μόνο στο μεσοκάρπιο, όπως προαναφέρθηκε. Αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχει ερευνητικό ενδιαφέρον για την ανάπτυξη νέων ποικιλιών με μεγαλύτερο αριθμό σπερμάτων ανά καρπό, λεπτότερου μεσοκάρπιου και λιγότερων μεμβρανών, τόσο για τον καλύτερο καθαρισμό του φρούτου όσο και για την ευκολότερη κατανάλωση, καθώς αυτές στις σημερινές ποικιλίες όντας στυφές και μη εδώδιμες, σε περίπτωση βρώσης κάνουν την εμπειρία πιο δυσάρεστη.

2.2 Η διατροφική αξία του ροδιού

Είναι γεγονός πως η ροδιά χρησιμοποιήθηκε εκτενώς στο παρελθόν ως λαϊκό φάρμακο σε πολλούς πολιτισμούς^[1,7,29,36] ενώ το σημερινό επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από αυτό το φυτό και τον καρπό του φαίνεται πως ολοένα και αυξάνεται. Το δε ρόδι αποτελεί μια πολύ γνωστή και πλούσια πηγή πολύτιμων θρεπτικών ουσιών. Περιέχει πλήθος ενώσεων υψηλής διατροφικής αξίας που έχουν μελετηθεί και σχετίζονται με πολλά οφέλη για την υγεία κατά των ασθενειών. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από χαμηλή τιμή pH (συνήθως < 4), σχετικά υψηλή οξύτητα (έως και 20 g κιτρικού οξέος/L χυμού) και περιεκτικότητα σε σάκχαρα (κυρίως φρουκτόζη και γλυκόζη) 70-180 g/L. Η ακριβής σύνθεση του καρπού εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ποικιλία, η κατάσταση του εδάφους, το κλίμα της περιοχής, το στάδιο ωρίμανσης, οι καλλιεργητικές τεχνικές και οι συνθήκες αποθήκευσης^[7,47].

Στην ροδιά έχουν ανιχνευτεί 122 διαφορετικές ομάδες χημικών ενώσεων, με την σημαντικότερη ομάδα τις πολυφαινόλες οι οποίες είναι ένα σύνολο ομάδων ουσιών^[15] οι οποίες κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή και ταννίνες όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 2. Σημαντικές πολυφαινόλες, οργανικά οξέα, αλκαλοειδή και λιγνάνες του ροδιού.

Οι πολυφαινόλες είναι υπεύθυνες για την πολύ υψηλή αντιοξειδωτική δράση του ροδιού, τριπλάσια από αυτήν του κόκκινου κρασιού ή του πράσινου τσαγιού.^[17] Σε μια συγκριτική μελέτη, αποδείχθηκε ακόμα πως το ρόδι περιέχει περισσότερα αντιοξειδωτικά/100g καρπού, συγκεκριμένα 11,33 mmol, σε σχέση με άλλους καρπούς όπως το μύρτιλο (*Vaccinium myrtillus*) με 8,23 mmol, το σταφύλι (*Vitis vinifera*) με 2,42 mmol και την τομάτα (*Lycopersicon esculentum*) με 0,34 mmol αντιοξειδωτικών/100g καρπού.^[62]

Το εδώδιμο μέρος του ροδιού είναι τουλάχιστον το 50% (40% αρίλλια και 10% σπόροι), και το υπόλοιπο είναι μη βρώσιμη φλούδα. Οι φλούδες είναι πηγή φαινολικών, ανόργανων και πολύπλοκων πολυσακχαριτών, ενώ τα αρίλλια, εκτός από το νερό (85%), περιέχουν σάκχαρα, πηκτίνη, οργανικά οξέα, φαινολικά και φλαβονοειδή, κυρίως ανθοκυανίνες. Οι σπόροι περιέχουν πρωτεΐνες, ακατέργαστες ίνες, βιταμίνες, μέταλλα, πηκτίνη, σάκχαρα, πολυφαινόλες και ισοφλαβόνες. Όσον αφορά το έλαιο που προέρχεται από αυτούς χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων όπως λινολενικά και λινελαϊκά οξέα, καθώς και άλλα λιπίδια όπως το πουνικικό οξύ, το ελαιικό οξύ, το στεατικό οξύ και το παλμιτικό οξύ.

Η περιεκτικότητα του χυμού ροδιού σε διαλυτές πολυφαινόλες ποικίλλει από 0,2-1,0% και περιλαμβάνει κυρίως ανθοκυανίνες, όπως κυανιδίνη, δελφινιδίνη, πελαργονιδίνη και τα γλυκοσίδιά τους, και ανθοξανθίνες όπως κατεχίνες και ελλαγιταννίνες, όπως γαλλικό και ελλαγικό οξύ.^[17,63] Το ελλαγικό οξύ και οι ελλαγιταννίνες γενικότερα, λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής τους δράσης, δρουν προστατευτικά ενάντια στην αθηρογένεση. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός πως το ελλαγικό οξύ χρησιμοποιείται ακόμα και σε πλαστικές χειρουργικές επεμβάσεις για να προληφθεί η καταστροφή δερματικών μοσχευμάτων.^[37] Η πουνικαλαγίνη είναι επίσης μια κύρια ελλαγιταννίνη που εντοπίζεται στον χυμό, η οποία μέσα από πολλές *in vitro* έρευνες φαίνεται να παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις,

αντιπολλαπλασιαστικές, αποπτωτικές και αντιγοντοτοξικές ιδιότητες^[48,49,50,51,52] και είναι υπεύθυνη, μαζί με το ελλαγικό οξύ, για την πολύ υψηλή αντιοξειδωτική δράση που παρουσιάζει ο χυμός εν συγκρίσει με άλλα ροφήματα όπως προαναφέρθηκε.^[17]

Άλλες σημαντικές χημικές ενώσεις που εντοπίζονται στα υπόλοιπα μέρη του φυτού είναι στερόλες και τριτερπενοειδή στα φύλλα, στους σπόρους και στο έλαιό τους, λιπαρά οξέα και τριγλυκερίδια στο έλαιο και αλκαλοειδή στο φλοιό και στην ρίζα. Στους αποξηραμένους σπόρους εντοπίζεται το οιστρογόνο οιστρόνη^[43,44] και τα φυτοοιστρογόνα γενιστεΐνη, δαϊδζεΐνη και κουμεστρόλη.^[45] Ο καρπός του ροδιού αποτελεί επίσης μια καλή πηγή φυσικών σακχάρων όπως φρουκτόζης, σακχαρόζης και γλυκόζης και απλών οργανικών οξέων όπως το ασκορβικό, κιτρικό, φουμαρικό και μηλικό οξύ. Επιπλέον, σε αυτόν απαντώνται μικρές ποσότητες όλων των αμινοξέων, συγκεκριμένα προλίνης, μεθειονίνης και βαλίνης.

Παρακάτω παρατίθενται τρεις πίνακες όπου φαίνεται η διατροφική αξία του ροδιού ανά 100 g (3,5 oz) όπου %ΣΗΠ είναι η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη. Οι πίνακες είναι με βάση το υπουργείο γεωργίας των Η.Π.Α.

Πίνακας 2.1. Διατροφική αξία ροδιού (100 g) σε ιχνοστοιχεία.

Ιχνοστοιχεία	Ποσότητα	%ΣΗΠ
Ασβέστιο	10 mg	1%
Σίδηρος	0,3 mg	2%
Μαγνήσιο	12 mg	3%
Μαγγάνιο	0,119 mg	6%
Φώσφορος	36 mg	5%
Κάλιο	236 mg	5%
Νάτριο	3 mg	0%
Ψευδάργυρος	0,35 mg	4%

Πίνακας 2.3. Διατροφική αξία ροδιού (100 g) σε μακροθρεπτικά στοιχεία.

Ενέργεια	346 kJ (83 kcal)
Υδατάνθρακες	18.7 g
Σάκχαρα	13.67 g
Εδώδιμες ίνες	4 g
Λιπαρά	1.17 g
Πρωτεΐνη	1.67 g

Πίνακας 2.2. Διατροφική αξία ροδιού (100 g) σε βιταμίνες.

Βιταμίνες	Ποσότητα	%ΣΗΠ
Θειαμίνη (B1)	0,067 mg	6%
Ριβοφλαβίνη (B2)	0,053 mg	4%
Νιασίνη (B3)	0,293 mg	2%
Παντοθενικό οξύ (B5)	0,377 mg	8%
Πυριδοξίνη (B6)	0,075 mg	6%
Φυλλικό οξύ (B9)	38 µg	10%
Χολίνη	7,6 mg	2%
Βιταμίνη C	10,2 mg	12%
Βιταμίνη E	0,6 mg	4%
Βιταμίνη K	16,4 µg	16%

3. Ρόδι και υγεία

3.1 Η κατάσταση της υγείας σήμερα

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι καρδιαγγειακές παθήσεις (cardiovascular diseases, CVDs), όπως η καρδιακή προσβολή και το εγκεφαλικό, είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από καρδιαγγειακά νοσήματα εν συγκρίσει με οποιαδήποτε άλλη αιτία. Υπολογίζεται ότι περίπου 18 εκατομμύρια έχασαν τη ζωή τους από καρδιαγγειακά νοσήματα το 2016, αριθμός που αντιπροσώπευε το 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως. Τέσσερα από τα πέντε καρδιαγγειακά συμβάματα που λαμβάνουν χώρα οφείλονται συνήθως σε καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο, και το ένα τρίτο αυτών των θανάτων συμβαίνει πρόωρα σε άτομα ηλικίας κάτω των 70 ετών. Βεβαίως, αυτό δεν σημαίνει πως όποιος παθαίνει καρδιακό ή εγκεφαλικό επεισόδιο οπωσδήποτε θα πεθάνει. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι ετησίως περίπου 20 εκατομμύρια άνθρωποι επιβιώνουν από τέτοιου είδους εμπειρίες, γεγονός που σημαίνει βέβαια, πως χρήζουν ιατρικής περίθαλψης η οποία είναι πολύ δαπανηρή. Τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι ιδιαίτερα εξουθενωτικά και ψυχοφθόρα, καθώς αποτελούν την σοβαρότερη αιτία μακροχρόνιας αναπηρίας. Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ένωση Καρδιολογίας, οι άμεσες δαπάνες (π.χ. νοσοκομειακή διαμονή και φαρμακευτική περίθαλψη) και οι έμμεσες δαπάνες (π.χ. μακροχρόνιες αναπηρίες και πρόωρος θάνατος) που προκαλούνται από καρδιαγγειακές παθήσεις υπερβαίνουν τα 360 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως στις Η.Π.Α. Δυστυχώς, όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις, η επίτευξη μιας θεραπείας είναι σπάνιο φαινόμενο. Συνήθως, αυτό που θα συμβεί είναι μια προσωρινή αντιμετώπιση με ιατρικές και χειρουργικές θεραπείες. Τις περισσότερες φορές, η υποκείμενη ασθένεια εξελίσσεται και επιδεινώνεται, με άμεσο συναισθηματικό και οικονομικό αντίκτυπο για τον ασθενή, την οικογένειά του αλλά και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Πολλές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί τις δύο τελευταίες δεκαετίες δείχνουν πως η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών παίζει ρόλο τόσο στην πρόληψη της εμφάνισης όσο και στην επιβράδυνση της εξέλιξης καρδιακών παθήσεων και εγκεφαλικών επεισοδίων.^[53,54,55,56,57] Αυτό βέβαια, δεν προκαλεί έκπληξη καθώς μια διαίτα πλούσια σε προϊόντα φυτικής προέλευσης, συνεπάγεται μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και χοληστερόλης. Ωστόσο, αρκετές μελέτες επικεντρώνονται γύρω από το υψηλό περιεχόμενο πολυφαινόλων που χαρακτηρίζει τις συγκεκριμένες δίαιτες και τον προστατευτικό τους ρόλο ενάντια σε αυτές τις παθήσεις.^[58,59,60]

Ως καρκίνος χαρακτηρίζεται μια μεγάλη ομάδα ασθενειών που μπορεί να ξεκινήσει σε σχεδόν οποιοδήποτε όργανο ή ιστό του σώματος, όταν τα μη φυσιολογικά κύτταρα εμφανίζουν ανεξέλεγκτη ανάπτυξη, υπερβαίνουν τα συνήθη όριά τους, εισβάλλουν σε παρακείμενα τμήματα του σώματος ή/και εξαπλώνονται σε άλλα όργανα. Η τελευταία αυτή διαδικασία ονομάζεται μετάσταση και αποτελεί κύρια αιτία θανάτου από τον καρκίνο. Άλλα κοινά ονόματα για τον καρκίνο είναι το «νεόπλασμα» και ο «κακοήθης όγκος». Ενώ κάποτε θεωρούταν ως μια ασθένεια γενετικής προέλευσης, η έρευνα που έχει

πραγματοποιηθεί κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών έχει συμπεράνει πέρα από κάθε αμφιβολία ότι σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ή/και εξέλιξη του καρκίνου παίζουν διάφοροι επιγενετικοί/περιβαλλοντικοί παράγοντες.^[67] Δίχως να υφίσταται κάποια συγκεκριμένη αιτία και ταυτόχρονα, με την ύπαρξη διαφόρων παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος, της κατανάλωσης αλκοόλ, της κακής διατροφής, της παχυσαρκίας κλπ, ο καρκίνος είναι πλέον ευρέως αποδεκτός ως μια ασθένεια που είναι απόρροια του σημερινού τρόπου ζωής.^[68]

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας περίπου 9,6 εκατομμύρια θανάτους ή έναν στους έξι θανάτους το 2018. Ο καρκίνος του πνεύμονα, του προστάτη, του παχέος εντέρου, του στομάχου και του ήπατος είναι τα πιο κοινά είδη καρκίνου στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες, οι συχνότερες μορφές καρκίνου αποτελούν αυτόν του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, του τραχήλου της μήτρας και του θυρεοειδούς. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στην χώρα μας το 2018 παρατηρήθηκαν συνολικά 67401 νέα κρούσματα καρκίνου, από τα οποία τα 33288 απέβησαν μοιραία. Στους άνδρες, περίπου 6500 εμφάνισαν καρκίνο του προστάτη και περίπου 7700 γυναίκες νόσησαν από καρκίνο του μαστού. Το αντίκτυπο του καρκίνου συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως, προκαλώντας τεράστια σωματική, συναισθηματική και οικονομική πίεση σε άτομα, οικογένειες, κοινότητες και συστήματα υγείας. Πολλά συστήματα υγείας στις χώρες χαμηλού-μεσαίου εισοδήματος είναι λιγότερο προετοιμασμένα για την διαχείριση αυτής της επιβάρυνσης και μεγάλος αριθμός καρκινοπαθών παγκοσμίως δεν έχει πρόσβαση σε έγκαιρη ποιοτική διάγνωση και θεραπεία. Σε χώρες όπου τα συστήματα υγείας είναι ισχυρά, τα ποσοστά επιβίωσης πολλών τύπων καρκίνου βελτιώνονται χάρη στην προσιτή έγκαιρη ανίχνευση, την ποιοτική θεραπεία και την επιζωοτική φροντίδα. Ακόμα και σε αυτές τις χώρες όμως, οι διαθέσιμες επιλογές θεραπείας για προχωρημένους μεταστατικούς καρκίνους φαίνονται να είναι ανεπαρκείς. Παρά το γεγονός όμως ότι τα τελευταία χρόνια η ανθρωπότητα έχει κάνει εξαιρετικά άλματα στον τομέα της τεχνολογίας, της επιστημονικής έρευνας, της ιατρικής και στην πληθώρα διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, η επίπτωση και η θνησιμότητα από τον καρκίνο συνεχίζει να αυξάνεται, ενώ ακόμα, εκτιμάται πως έως το έτος 2025, οι άνθρωποι που θα νοσήσουν από καρκίνο θα φτάσουν τα 20 εκατομμύρια.^[69]

3.2 Παθογένεια καρδιαγγειακών παθήσεων και εγκεφαλικών επεισοδίων

Βάσει της Αμερικάνικης Ένωσης Καρδιολογίας και του Ιδρύματος Καρδιάς και Εγκεφαλικού του Καναδά (Heart and Stroke Foundation of Canada, HSFC) οποιαδήποτε ασθένεια ή πληγή του καρδιαγγειακού συστήματος, που περιλαμβάνει την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία, θεωρείται καρδιαγγειακή πάθηση, CVD. Διαταραχές της καρδιάς αποτελούν αιτία για τις περισσότερες καρδιαγγειακές παθήσεις και περιλαμβάνουν ισχαιμική καρδιοπάθεια (ή αλλιώς στεφανιαία νόσο), καρδιακή προσβολή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθένειες του αγγειακού συστήματος,

δηλαδή του συνόλου των αρτηριών και φλεβών που προμηθεύουν και αφαιρούν αίμα από όλους τους ιστούς, περιλαμβάνουν την υπέρταση και το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια (ή στεφανιαία νόσος) αποτελεί την συνηθέστερη μορφή καρδιαγγειακής πάθησης. Αναπτύσσεται σταδιακά καθώς οι στεφανιαίες αρτηρίες που παρέχουν αίμα στην καρδιά αποκλείονται όλο και περισσότερο από την αθηρωματική πλάκα, δηλαδή έναν συνδυασμό οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoproteins) και φλεγμονωδών κυττάρων (μακροφάγων). Τελικά, η παροχή αίματος μπορεί να διακοπεί εντελώς από την πλάκα, προκαλώντας έτσι καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου).^[58,61] Καθώς η ισχαιμία συνεχίζεται, το μυοκάρδιο στερείται οξυγόνου και τα μυϊκά κύτταρα μπορεί να πεθάνουν, οδηγώντας έτσι σε μόνιμη βλάβη στον καρδιακό ιστό, σε καρδιακή ανεπάρκεια ή αιφνίδιο θάνατο. Άλλες καρδιακές διαταραχές περιλαμβάνουν αρρυθμίες, διαταραχές βαλβιδών και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ο πόνος, ή η δυσφορία, που σχετίζεται με την προχωρημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι γνωστή ως στηθάγχη.

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών Διαταραχών και Εγκεφαλικού Επεισοδίου των Η.Π.Α. (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS), εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένα είδος εγκεφαλοαγγειακού ατυχήματος, το οποίο χαρακτηρίζεται από μειωμένη παροχή αίματος σε μια περιοχή του εγκεφάλου. Αυτό οδηγεί σε θάνατο εγκεφαλικών κυττάρων λόγω έλλειψης οξυγόνου. Παλαιότερα υπήρχε η παρανόηση ότι ήταν μια ασθένεια που αφορούσε αποκλειστικά τους ανθρώπους τρίτης ηλικίας, ωστόσο σήμερα, αναγνωρίζεται πλέον ότι επηρεάζει όλες τις ηλικιακές ομάδες. Το εγκεφαλικό επεισόδιο διακρίνεται σε δύο τύπους, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΕΕ) και το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Όπως υποδηλώνει το όνομα, ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο λαμβάνει χώρα όταν υπάρχει θρόμβος, εμβολή ή άλλου είδους παρεμπόδιση, σε μια εγκεφαλική αρτηρία. Η παρεμπόδιση αυτή προκαλεί μια ξαφνική διακοπή της ροής του αίματος (ισχαιμία). Το τμήμα του εγκεφάλου που αιματώνεται από την αρτηρία αυτή, στερείται οξυγόνου και θρεπτικών στοιχείων και υπολειπεται ή νεκρώνεται, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές μόνιμες αναπηρίες ή θάνατο. Περίπου το 85% των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι ισχαιμικά και το υπόλοιπο 15% αιμορραγικά. Στο δε αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αυτό προκύπτει όταν ένα αγγείο εντός ή εκτός του εγκεφάλου ρήγνυται, επιτρέποντας στο αίμα να διαφύγει στο εσωτερικό του κρανίου (εγκεφαλική αιμορραγία) και να σχηματίσει αιμάτωμα. Η αιμορραγία στον εγκέφαλο μπορεί να είναι ενδοεγκεφαλική (εντός του εγκεφάλου, ενδοκρανιακό αιμάτωμα) ή υποαραχνοειδής (μεταξύ του εγκεφάλου και των υπερκείμενων στρωμάτων του κρανίου και του συνδετικού ιστού), ανάλογα με τη θέση του ρηχθέντος αιμοφόρου αγγείου. Ανεξάρτητα από την περιοχή, η διαρροή αίματος μέσα και γύρω από τον εγκέφαλο αυξάνει την ενδοκρανιακή πίεση, η οποία συμπιέζει τον εγκεφαλικό ιστό. Επίσης, η ροή αίματος σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου διακόπτεται, καταστρέφοντας τελικά τον

εγκέφαλο. Σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή, περίπου 40000 Έλληνες παθαίνουν εγκεφαλικό ετησίως, και περίπου το 1/3 αυτών αποβαίνει μοιραίο.

Η αιτία για να αναπτυχθεί μια καρδιαγγειακή πάθηση, είναι συνήθως η παρουσία ενός συνδυασμού παραγόντων κινδύνου, συχνά αναστρέψιμων, όπως το κάπνισμα, η ανθυγιεινή διατροφή και η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ένωση Καρδιολογίας, του Ιδρύματος Καρδιάς και Εγκεφαλικού του Καναδά και το Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών Διαταραχών και Εγκεφαλικού Επεισοδίου των Η.Π.Α. Μη αναστρέψιμοι παράγοντες κινδύνου παίζουν επίσης αξιολογικό ρόλο, όπως το οικογενειακό ιστορικό, η φυλή (Μαύροι, Καυκάσιοι κλπ) και η ηλικία. Υπάρχουν βέβαια και ορισμένοι υποκείμενοι καθοριστικοί παράγοντες, λιγότερο άμεσοι αλλά αξιοσημείωτοι, όπως είναι το, συχνά αναπόφευκτο, στρες που προκαλούν οι σημερινοί ταχύρρυθμοι κανόνες ζωής, ιδιαίτερα σε μεγάλα αστικά κέντρα, ή η φτώχεια, μιας και παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι τουλάχιστον τα 3/4 των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα παγκοσμίως συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού-μεσαίου εισοδήματος, και αυτό διότι οι άνθρωποι στις χώρες αυτές δεν έχουν, συχνά, το πλεονέκτημα και την πρόσβαση σε αποτελεσματικές υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης για έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία, σε σύγκριση με ανθρώπους χωρών υψηλού εισοδήματος. Η αλήθεια είναι ότι οι περισσότερες καρδιαγγειακές παθήσεις μπορούν να αποφευχθούν με την σωστή αντιμετώπιση των προαναφερθέντων αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου, δηλαδή με αύξηση σωματικής δραστηριότητας, διακοπή καπνίσματος, φαρμακευτική αντιμετώπιση διαβήτη, υπέρτασης και με υιοθέτηση μιας υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής. Ένα παράδειγμα αποτελεί και η δίαιτα DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) που περιλαμβάνει πλήθος φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών, οσπρίων, γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά, ενώ ταυτόχρονα συστήνει μειωμένη πρόσληψη κρέατος, κορεσμένων λιπαρών, σακχάρων και αλατιού.

3.3 Φλαβονοειδή και καρδιαγγειακές παθήσεις

Αναφέρθηκε προηγουμένως πως τα φλαβονοειδή συνιστούν την μεγαλύτερη ομάδα φυτοχημικών που έχει κεντρίσει όσο καμία άλλη το επιστημονικό ενδιαφέρον λόγω της ποικιλότητας που εμφανίζει. Μεταξύ άλλων ομάδων, τα φλαβονοειδή κατηγοριοποιούνται στις ανθοκυανίνες και στις ανθοξανθίνες. Αμφότερες, αποτελούν ομάδες φυτικών χρωστικών ουσιών, οι μεν υπεύθυνες για χρώματα ερυθρά, κυανά και ιώδη ενώ οι ανθοξανθίνες μπορεί να είναι άχρωμες ή έγχρωμες, αιτία για χρώματα άσπρα έως κίτρινα και περιλαμβάνουν φλαβονόλες, φλαβανόλες, φλαβόνες, φλαβάνες και ισοφλαβόνες.^[1] Για παράδειγμα, το μωβ και το λευκό κουνουπίδι, οφείλουν το χρώμα τους στην ύπαρξη ανθοκυανινών και ανθοξανθινών αντίστοιχα. Έρευνες συνιστούν πως τα φλαβονοειδή είναι ισχυρά αντιοξειδωτικά και η αντιοξειδωτική τους δράση είναι σχετική, κυρίως, με την χημική τους δομή^[18,19],

μπορούν να δράσουν ως ισχυροί αναστολείς της οξειδωσης της LDL χοληστερόλης^[20,21], ενώ η κατανάλωσή τους φάνηκε πως ήταν αντιστρόφως ανάλογη με την θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις.^[10,25] Αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε επίσης και μεταξύ πρόσληψης φλαβονοειδών και εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής ή εγκεφαλοαγγειακής νόσου^[22,23] ενώ μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει το λεγόμενο «γαλλικό παράδοξο», όπου παρόλη την υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών στην διατροφή των Γάλλων, παρατηρήθηκε μειωμένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις η οποία αποδόθηκε στην τακτική κατανάλωση κόκκινου κρασιού (20-30 g/d) το οποίο είναι πλούσιο σε φλαβονοειδή.^[24] Άλλες έρευνες προτείνουν πως μια υψηλή κατανάλωση φλαβονοειδών ενδέχεται να δρα αποτελεσματικά ενάντια της υπέρτασης^[26,27,28].

3.4 Ρόδι και καρδιαγγειακές παθήσεις

Ο χυμός ροδιού, μιας και είναι μεγάλη πηγή πολυφαινόλων, φαίνεται να αποτελεί ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό ενάντια στην οξείδωση της LDL χοληστερόλης, και επίσης να αναστέλλει την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης τόσο σε πειραματικά ποντίκια όσο και σε ανθρώπους.^[30,31,32] Μελέτες έχουν διεξαχθεί προκειμένου να αξιολογηθεί η βιοδιαθεσιμότητα και η απορροφητικότητα των αντιοξειδωτικών συστατικών του χυμού ροδιού. Από αυτές, διαπιστώθηκε πως τα αντιοξειδωτικά συστατικά πράγματι απορροφώνται και στη συνέχεια επηρεάζουν τις βιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την προστασία κατά της αθηρογένεσης.^[33,34,35] Πιο συγκεκριμένα, στον άνθρωπο, ανιχνεύθηκε ελλαγικό οξύ στο πλάσμα σε μέγιστη συγκέντρωση 32 ng/mL 1 ώρα μετά την κατανάλωση χυμού (180 ml) που περιέχει 25 mg ελλαγικού οξέος και 318 mg πουνικαλαγίνης, και απορροφήθηκε πλήρως στις 4 ώρες.^[35] Αξιόλογη είναι ακόμα, μια μελέτη όπου ερευνήθηκε η επίδραση που έχουν οι φυσιολογικές συνθήκες του στόμαχου και του λεπτού εντέρου στην βιοδιαθεσιμότητα των αντιοξειδωτικών αυτών, με την χρήση μιας μεθόδου *in vitro* όπου και παρατηρήθηκε ένα υψηλό ποσοστό διαθεσιμότητας κατά την πέψη, της τάξης του 29%.^[38]

Σε άλλη μελέτη, ερευνήθηκαν οι επιδράσεις κατανάλωσης χυμού ροδιού από ασθενείς με αθηροσκληρωτική στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας (carotid artery stenosis, CAS) στην εξέλιξη καρωτιδικών βλαβών και στις αλλαγές στο οξειδωτικό στρες και την πίεση του αίματος, σε περίοδο 1 έως 3 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως μέσα σε 1 χρόνο, η κατανάλωση αυτή οδήγησε σε μείωση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων (carotid intima-media thickness, IMT) και της συστολικής πίεσης (από 174±22 σε 143±17 mmHg), γεγονός που πιθανόν οφείλεται στην ισχυρή αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινόλων του χυμού. Αντιθέτως, η ίδια κατανάλωση χυμού δεν επηρέασε σημαντικά τις τιμές διαστολικής πίεσης (81±3 προ μεταχείρισης και 81±2 μετά μεταχείρισης mmHg).^[39] Παρόμοια μελέτη, ερεύνησε την επίδραση που είχε η κατανάλωση χυμού σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας ή διαβήτη, και σε αθηροσκληρωτικά ποντίκια,

τα αποτελέσματα της οποίας ήταν η σημαντική αναστολή στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών, εύρημα που μπορεί να αποδοθεί στην προστασία ενάντια στην οξειδωση των λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα καθώς και στον ορό.

Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί πως διάφορα αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, το β-καροτένιο κ.ά. διαθέτουν υποτασικές ιδιότητες.^[40,41] Μιας και ο χυμός ροδιού είναι γνωστός για την ισχυρή του αντιοξειδωτική ικανότητα, το επιστημονικό ενδιαφέρον επικεντρώθηκε γύρω από την επίδραση που θα μπορούσε να έχει στην υπέρταση και στην δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης του ορού (Serum angiotensin-converting enzyme, SACE).^[42,46] Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης είναι ένα ένζυμο, που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και βοηθά στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης καταλύοντας την μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη II δρα σαν ισχυρό αγγειοσυσταλτικό, προκαλεί δηλαδή σύσπαση των αρτηριών, κάνοντάς τις προσωρινά στενότερες και αυξάνοντας έτσι την πίεση του αίματος που κυκλοφορεί σε αυτές. Μια απλή αιματολογική εξέταση μπορεί να προσδιορίσει τα επίπεδα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στο αίμα, οδηγώντας στην διάγνωση ή μη της σαρκοείδωσης, μιας φλεγμονώδους νόσου που προσβάλλει μεταξύ άλλων οργάνων, και την καρδιά. Δέκα υπερτασικοί ασθενείς κατανάλωσαν 50 ml χυμού (με 1,5 mmol ολικών πολυφαινολών) καθημερινά για διάστημα 2 εβδομάδων. Σημειώθηκε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5%, ενώ στους 7 από τους 10 ασθενείς, η δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης του ορού μειώθηκε κατά 36% μετά το πέρας του πειράματος. Καθώς η μείωση των επιπέδων δραστηριότητας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης του ορού έχει αποδειχθεί να ωφελεί κατά της αθηροσκλήρωσης, αποφάνθηκε πως ο χυμός μπορεί να προστατεύσει από καρδιαγγειακές παθήσεις, γεγονός που σχετίζεται με την ανασταλτική επίδρασή του στο οξειδωτικό στρες και στην δραστικότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης του ορού.^[42]

3.5 Ρόδι και νευρολογικές παθήσεις

Τα τελευταία έτη δημοσιεύθηκαν και δύο έρευνες όπου μελετήθηκε η επίδραση που έχει η κατανάλωση χυμού ροδιού ή απομονωμένων φαινολικών του στην ζημιά που προκαλεί η ισχαιμική υποξία στον εγκέφαλο, ένα αντικείμενο για το οποίο λίγα ήταν γνωστά. Αμφότερες οι έρευνες πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια, η πρώτη σε νεογνήτα και η δεύτερη σε ενήλικα. Στην πρώτη έρευνα, χορηγήθηκε ποσότητα χυμού σε θηλυκά ποντίκια για 15-21 μέρες, κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Την έβδομη ημέρα, τα νεογνά ποντίκια υποβλήθηκαν σε υποξία, η βλάβη της οποίας εξετάστηκε ιστολογικά και βιοχημικά. Η ομάδα νεογνών ποντικίων, που οι μητέρες τους έλαβαν τη μεγαλύτερη δόση χυμού, είχε νευροπροστασία μεγαλύτερη από 50%. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μητρική διατροφική συμπλήρωση με χυμό ροδιού είναι νευροπροστατευτική για τον νεογνήτο

εγκέφαλο, τουλάχιστον σε ποντίκια.^[64] Η δεύτερη έρευνα πραγματοποιήθηκε σε ενήλικα ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκε μια ποσότητα μύρτιλων *Vaccinium angustifolium*, τα οποία, όπως και το ρόδι, περιέχουν παρόμοια αντιοξειδωτικά συστατικά, ανάλογη με το βάρος των ποντικών, για μια περίοδο 6 εβδομάδων. Όπως και στην πρώτη έρευνα, προκαλέστηκε υποξία στα πειραματόζωα και η ζημιά εκτιμήθηκε ιστολογικά. Τα ποντίκια που κατανάλωσαν μύρτιλα είχαν 17±2% απώλεια νευρώνων στον ιππόκαμπο, εν συγκρίσει με τους μάρτυρες που είχαν απώλεια 40±2%.^[65] Από τα ευρήματα αυτά φαίνεται πως η κατανάλωση πολυφαινόλων με αντιοξειδωτική δράση ενδέχεται να έχει νευροπροστατευτικές ιδιότητες.

Ακόμα, φαίνεται πως το ρόδι μπορεί να έχει ευεργετικές ιδιότητες κατά της νόσου Alzheimer. Ο Hartman *et al.*^[137] αξιολόγησε τις νευροπροστατευτικές ιδιότητες των πολυφαινόλων του ροδιού σε ένα ζωικό πειραματικό μοντέλο της νόσου Alzheimer. Τα διαγονιδιακά ποντίκια που εμφάνιζαν παθολογία παρόμοια του Alzheimer και υποβλήθηκαν σε αγωγή με χυμό ροδιού, είχαν 50% λιγότερη συσσώρευση διαλυτού αμυλοειδούς βήτα και λιγότερη εναπόθεση αμυλοειδούς στον ιππόκαμπο εν συγκρίσει με τα ποντίκια μάρτυρες που κατανάλωναν διάλυμα νερού και ζάχαρης, υποδηλώνοντας ότι ο χυμός ροδιού είχε νευροπροστατευτική δράση. Επιπλέον, σε ασκήσεις εκμάθησης διαφυγής από λαβύρινθο και ασκήσεις κολύμβησης, τα ποντίκια που κατανάλωσαν χυμό είχαν μεγαλύτερης επιδόσεις σε σύγκριση με τους μάρτυρες.^[137] Σε άλλη μελέτη, η Braidy *et al.*^[138] παρατήρησε πως η ενσωμάτωση του ροδιού στην διατροφή ποντικών οδήγησε σε βελτίωση της λειτουργίας των συνάψεών τους. Χρησιμοποιήθηκαν διαγονιδιακά ποντίκια τύπου APP^{sw}/Tg2576 στα οποία χορηγήθηκε 4% ρόδι στο διαιτολόγιό τους για μια περίοδο 15 μηνών. Στο τέλος, εν συγκρίσει με τους μάρτυρες, τα ποντίκια εμφάνισαν καλύτερη συναπτική δομική πρωτεΐνη, μειωμένη νευροφλεγμονή και μεγαλύτερη αυτοφαγία. Η επιστημονική ομάδα συμπέρανε πως η μακροχρόνια χορήγηση ροδιού μπορεί να μετριάσει την παθολογία της νόσου Alzheimer μειώνοντας τη φλεγμονή και τροποποιώντας τις διαδικασίες που εξαρτώνται από την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς.^[138]

3.6 Ρόδι και ευεξία

Εκτός από τα προαναφερθέντα οφέλη που έχει το ρόδι στην καρδιαγγειακή υγεία και στο νευρικό σύστημα, φαίνεται πως ο συγκεκριμένος καρπός και τα συστατικά του είναι ευεργετικά και σε ένα ευρύτερο φάσμα της ανθρώπινης υγείας. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, φάνηκε πως εκχύλισμα ροδιού έχει προοπτικές ως διατροφικό βοήθημα για την ενίσχυση της απόδοσης κατά την διάρκεια και την ανακούφιση της μυϊκής κόπωσης και του πόνου μετά από συνεχόμενες ασκήσεις αντοχής σε ποδηλατιστές.^[148] Ακόμα, σε μια συστηματική ανασκόπηση, αποφάνθηκε πως το ρόδι έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την απόδοση της άσκησης και να επιταχύνει την ανάρρωση μετά από εντατικές μορφές της.^[149]

Οι πιο συχνές μορφές αρθρίτιδας είναι η οστεοαρθρίτιδα, μια κύρια προοδευτική εκφυλιστική ασθένεια των αρθρώσεων, η οποία επηρεάζει τις λειτουργίες των αρθρώσεων και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Διαμεσολαβείται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1 β (IL-1 β) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α). Το εκχύλισμα ροδιού, με την πλούσια πηγή πολυφαινόλων του, φαίνεται να αναστέλλει την επαγόμενη από ιντερλευκίνη-1 β δραστικότητα σύνδεσης DNA του μεταγραφικού παράγοντα RUNX-2 και την ισομορφή p38-MAPK, αποτελώντας έτσι μια δυνητική πηγή απ' την οποία νέα φάρμακα-αναστολείς της p38-MAPK μπορούν να προκύψουν για την καταπολέμηση της οστεοαρθρίτιδας.^[150] Ομοίως, η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια αυτοάνοση ασθένεια που προσβάλλει το 0,5-1% των ανθρώπων παγκοσμίως, με τις γυναίκες να αποτελούν τα συνηθέστερα θύματα αυτής της νόσου. Χαρακτηριστικά αυτής της ασθένειας είναι η φλεγμονή και η διάβρωση των οστών. Οι κρίσιμοι μεσολαβητές στην παθογένεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι όπως και στην οστεοαρθρίτιδα, η ιντερλευκίνη-1 β (IL-1 β), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α και όχι μόνο. Σε έρευνα, φάνηκε ότι το εκχύλισμα ροδιού θα μπορούσε να μειώσει την έναρξη και την επίπτωση της επαγόμενης από κολλαγόνο αρθρίτιδας σε ποντίκια. Η σοβαρότητα της αρθρίτιδας, η φλεγμονή των αρθρώσεων και τα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 μειώθηκαν σημαντικά σε ποντίκια που τρέφονταν με εκχύλισμα ροδιού.^[151]

Ακόμα, αρκετές είναι και οι έρευνες όπου φαίνεται η ισχυρή αντιμυκητιακή αποτελεσματικότητα του ροδιού και της συνολικής προσφοράς του στην οδοντική υγεία μέσω της καταπολέμησης της οδοντικής πλάκας με προϊόντα που προέρχονται από αυτό.^[152,153,154,155]

Τα οφέλη του ροδιού φαίνεται να επεκτείνονται και στο αναπαραγωγικό σύστημα καθώς σε μια έρευνα πάνω σε ποντίκια, φάνηκε πως η κατανάλωση χυμού ροδιού παρείχε αύξηση της συγκέντρωσης των επιδιδυμικών σπέρματος, της κινητικότητας του σπέρματος, της πυκνότητας των σπερματογόνων κυττάρων και της διαμέτρου των σπειροειδών σωληναρίων και του πάχους της στρώσης των βλαστικών κυττάρων και μείωσε τον ανώμαλο ρυθμό σπέρματος σε σύγκριση με την ομάδα μάρτυρας.^[156]

Τέλος, το ρόδι και τα συστατικά του παρουσίασαν ενδιαφέρουσες επουλωτικές ιδιότητες. Η χρήση εκχυλίσματος ανθών ροδιού έδειξε σημαντική μείωση στην περιοχή του τραύματος και αύξησε τις καλά οργανωμένες ζώνες κολλαγόνου, ινοβλαστών και μερικών φλεγμονωδών κυττάρων σε διαβητικούς αρουραίους^[157] ενώ ιδιότητες αυξημένης συστολής τραύματος και περίοδος επιθηλιοποίησης, κολλαγόνου και πρωτεϊνικής σύνθεσης αναφέρθηκαν στη χρήση αλοιφής από υδροακτολικό εκχύλισμα ροδιού σε ινδικά χοιρίδια, η οποία ακόμα, παρουσίασε σημαντική αντιβακτηριακή και αντιμυκητιασική δράση ενάντια στα βακτήρια *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella anatum*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae* και στους μύκητες *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Trichopyton rubrum* και *Aspergillus niger*. Αποφάνθηκε πως η

συγκεκριμένη αλοιφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί άφοβα ως παράγοντας επιδιόρθωσης του δέρματος χωρίς κίνδυνο και τοξικές επιδράσεις για την ανθρώπινη υγεία.^[158]

4. Ρόδι και καρκίνος

Δεν υπάρχει καμία αμφιβολία πως ο καρκίνος αποτελεί μια παγκόσμια μάστιγα με τεράστιες συναισθηματικές και οικονομικές επιπτώσεις. Παρά το γεγονός ότι πλέον σήμερα, προσφέρονται πολλές λύσεις για τον ασθενή, λύσεις που δεν ήταν διαθέσιμες πριν από μερικά χρόνια, φαίνεται ωστόσο ότι η επίτευξη της απόλυτης θεραπείας αρκετές φορές διαφεύγει. Ως εκ τούτου, έχει αποφανθεί πως η καλύτερη λύση και στρατηγική στην διαχείριση αυτής της μάστιγας, είναι η πρόληψη, γι' αυτό και η προσοχή σήμερα έχει επικεντρωθεί γύρω από αυτό το θέμα. Ενδιαφέρουσα είναι η εκτίμηση πως τα 2/3 των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο, είναι δυνατόν να αποφευχθούν μέσω της υιοθέτησης ενός διαφορετικού τρόπου ζωής, ιδιαιτέρως μέσω εναλλακτικών στο θέμα της διατροφής.^[70,71] Τελευταία, οι προσπάθειες για ανάπτυξη αποτελεσματικών προσεγγίσεων για την πρόληψη του καρκίνου εντατικοποιούνται, και μια από αυτές τις προσεγγίσεις φαίνεται να είναι η έννοια της χημειοπροφύλαξης, η οποία συχνά αναφέρεται και ως «πρόληψη μέσω καθυστέρησης». Ως χημειοπροφύλαξη, ορίζεται η χορήγηση συνθετικών ή φυσικών παραγόντων με σκοπό την παρεμπόδιση, αναστολή, επιβράδυνση ή/και επανεμφάνιση καρκινογένεσης.^[72] Το ενδιαφέρον στρέφεται στους φυσικούς παράγοντες που υπάρχουν ήδη στην διατροφή και που προσφέρουν μεγάλες δυνατότητες στην καταπολέμηση του καρκίνου, παρεμποδίζοντας την διαδικασία καρκινογένεσης μέσω της ρύθμισης των μηχανισμών κυτταροπροστασίας και κυτταρικού θανάτου. Πολλά συστήματα υγείας ανά τον κόσμο, τις τελευταίες δεκαετίες, προωθούν τη χρήση βρώσιμων ουσιών, ιδιαιτέρως αυτών φυτικής προέλευσης, για την πρόληψη/θεραπεία διάφορων ασθενειών, και προσπαθούν να αφυπνίσουν τον κόσμο για τις δυνατότητες που έχουν αυτοί οι φυσικοί παράγοντες, δηλαδή τα φυτοχημικά, στο θέμα της χημειοπροφύλαξης. Περίπου το 47% των σημερινών αντικαρκινικών φαρμάκων διαθέσιμων στην αγορά είναι φυσικά προϊόντα, παράγωγα ή μιμητικά τους.^[73] Ήδη, υπάρχει μεγάλη πληθώρα επιστημονικών ερευνών που έχει πραγματοποιηθεί και από τα αποτελέσματά τους είναι πλέον γνωστό πως η τήρηση μιας διατροφής πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.^[11,74,75,76] Βέβαια, τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί γύρω από τις φαινολικές ενώσεις που εμπεριέχονται στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης και τη σχέση τους με την πρόληψη του καρκίνου.^[77,78] Έχουν αναγνωρισθεί σχεδόν 25000 διαφορετικές φαινολικές ενώσεις με αξιοθαύμαστες αντικαρκινικές ιδιότητες,^[79] οι οποίες όχι μόνο δεν είναι τοξικές αλλά στοχεύουν πολλαπλές σηματοδοτικές οδούς.^[78,80,81]

4.1 Μοριακοί μηχανισμοί χημειοπροφύλαξης

Η καρκινογένεση είναι μια διαδικασία τεσσάρων σταδίων που επηρεάζεται έντονα από διάφορες μεταβλητές όπως είναι η ηλικία, οι διατροφικές συνήθειες και η ορμονική ισορροπία. Τα στάδια της καρκινογένεσης διακρίνονται σε έναρξη, προαγωγή, εξέλιξη και μετάσταση (initiation,

promotion, progression, and metastasis). Το πρώτο στάδιο, η έναρξη, που συχνά αναφέρεται και ως πρώιμοι σταδίου ή εντοπισμένος καρκίνος, είναι μια ταχεία, μη αναστρέψιμη διαδικασία και περιλαμβάνει τη μεταβολή, αλλαγή ή μετάλλαξη γονιδίων που προκαλούνται από έκθεση σε κάποιον καρκινογόνο παράγοντα. Αυτές οι γενετικές μεταβολές μπορούν να επιφέρουν δυσλειτουργία στις βιοχημικές σηματοδοτικές οδούς, που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την διαφοροποίηση, οι οποίες οδοί, εν συνεχεία, μπορούν να επηρεαστούν από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ρυθμού και του τύπου του καρκινογόνου μεταβολισμού και της ανταπόκρισης της λειτουργίας επιδιόρθωσης του DNA. Το δεύτερο στάδιο, η προαγωγή, θεωρείται μια σχετικά μακρά και αναστρέψιμη διαδικασία στην οποία λαμβάνει χώρα συσσώρευση ενεργά πολλαπλασιαζόμενων προνεοπλασματικών κυττάρων. Κατά την διάρκεια αυτού του σταδίου όπως και στο τρίτο, υπάρχει ενδεχόμενη εξάπλωση του καρκίνου στους λεμφαδένες αλλά όχι σε άλλα μέρη του σώματος. Το τρίτο στάδιο, η εξέλιξη, είναι η φάση μεταξύ μιας προκακοήθους βλάβης και της ανάπτυξης επιθετικού καρκίνου. Σε αυτό το στάδιο έχουμε γενετικές και φαινοτυπικές μεταβολές και πολλαπλασιασμό κυττάρων, που συνεπάγεται μια ραγδαία αύξηση του μεγέθους του όγκου, όπου τα κύτταρα μπορούν να υποστούν περαιτέρω μεταλλάξεις. Το τέταρτο και τελευταίο στάδιο, η μετάσταση, περιλαμβάνει την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων από την πρωτογενή περιοχή σε άλλα μέρη του σώματος μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή του λεμφικού συστήματος.^[82]

Η ικανότητα ενός χημειοπροφυλακτικού παράγοντα να επιβραδύνει ή να αναστείλει την ανάπτυξη ενός καρκίνου αποδίδεται σε έναν συνδυασμό πολλαπλών ενδοκυτταρικών αποκρίσεων. Πολλές από αυτές τις αποκρίσεις, σχετίζονται με αλλοιώσεις στις σηματοδοτικές οδούς των κυττάρων που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους. Μια ενδεχόμενη διαταραχή ή δυσλειτουργία αυτών των οδών μπορεί να οδηγήσει σε κακοήθη μετασχηματισμό των κυττάρων. Ένας ιδανικός χημειοπροφυλακτικός παράγοντας θα πρέπει να πληροί δύο προϋποθέσεις, να είναι καταρχάς αποδεκτός από τον ανθρώπινο πληθυσμό, δηλαδή να είναι εύκολης χορήγησης, μικρού κόστους και να μην έχει βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη τοξικότητα, και έπειτα, να έχει την ικανότητα να αποκαθιστά όλες τις μη ρυθμισμένες κυτταρικές και μοριακές οδούς καρκινογένεσης.^[83] Από αρκετές *in vitro* και *in vivo* μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε το ρόδι, είτε ως εκχύλισμα είτε ως χυμός, φαίνεται ότι αυτό μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός χημειοπροφυλακτικός παράγοντας, ικανός να παρεμβαίνει σε πολλαπλές οδούς που εμπλέκονται σημαντικά σε διάφορα στάδια ανάπτυξης καρκίνου. Στο παρόν κεφάλαιο γίνεται μια ευρεία ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας στις χημειοπροφυλακτικές/ χημειοθεραπευτικές ιδιότητες του ροδιού ενάντια σε διάφορες μορφές καρκίνου, όπως δέρματος, μαστού και προστάτη, μέσα από *in vitro* μελέτες σε κυτταροκαλλιέργειες, σε πειραματόζωα-*in vivo* αλλά και σε ανθρώπους.

4.2 Ρόδι και καρκίνος του δέρματος

Ο καρκίνος του δέρματος αποτελεί μία από τις συνηθέστερες μορφές καρκίνου παγκοσμίως. Σύμφωνα με στατιστικές, κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. μονάχα, προκύπτουν σχεδόν 100000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του δέρματος, με το 1/10 αυτών να οδηγεί εν τέλει σε θάνατο. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα νούμερα, η ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικών χημειοπροφυλακτικών στρατηγικών κρίνεται απαραίτητη. Η έκθεση στον ήλιο είναι ο κυριότερος και πιο γνωστός περιβαλλοντικός παράγοντας που επηρεάζει την ανάπτυξη του καρκίνου του δέρματος παντός τύπου, με την υπεριώδη ακτινοβολία Β (UVB) που προέρχεται από αυτόν να αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου. Σε μοριακό επίπεδο, η έκθεση του δέρματος στην UVB ακτινοβολία οδηγεί στην ενεργοποίηση πολλαπλών οδών σηματοδότησης στο δέρμα. Αυτές οι οδοί ελέγχουν την αποκατάσταση βλάβης του DNA, την οξειδωτική ισορροπία, τη φλεγμονή, την ανοσολογική απόκριση και την επιβίωση των κυττάρων ή τον θάνατό τους.^[84,85] Σε πληθώρα μελετών χρησιμοποιήθηκε εκχύλισμα ροδιού (pomegranate fruit extract, PFE), χυμός ροδιού και έλαιο σπόρων ροδιού (pomegranate seed oil, PSO) σε κυτταροκαλλιέργειες και πειραματικά μοντέλα ανθρώπινου και ζωικού δέρματος και ανακαλύφθηκε ένα τεράστιο δυναμικό στην πρόληψη κατά του UVB προκαλούμενου καρκίνου του δέρματος.

Οι πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών που περιλαμβάνουν ρυθμιζόμενες από εξωκυτταρικά μηνύματα πρωτεϊνικές κινάσες (extracellular signal-regulated kinases, ERKs), ενεργοποιούμενες από στρες πρωτεϊνικές κινάσες (stress-activated protein kinases, SAPK/JNKs) και p38 και παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των όγκων.^[90,91] Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ρυθμιζόμενες από εξωκυτταρικά μηνύματα πρωτεϊνικές κινάσες 1/2 και p38 εμπλέκονται στη μεταγραφική ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β (Nuclear factor-kappa B, NF-κB), η οποία έχει αναδειχθεί ως ένας από τους πιο ελπιδοφόρους μοριακούς στόχους στην πρόληψη του καρκίνου.^[92] Ο πυρηνικός παράγοντας-κάπα Β, ο οποίος εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις και αντιαποπτωτικές διαδικασίες, βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα σε ανενεργή κατάσταση. Κατά την ενεργοποίηση, ο αναστολέας της IκB κινάσης (IKK) φωσφορυλιώνει την IκB και αποικοδομείται, απελευθερώνοντας το NF-κB p50-p65 διμερές ώστε να μετατοπιστεί στον πυρήνα και να ενεργοποιήσει την έκφραση του γονιδίου.^[93]

Το εκχύλισμα ροδιού φάνηκε να αναστέλλει την επαγόμενη από UVB φωσφορυλίωση των πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούνται από μιτογόνα σε κανονικά ανθρώπινα επιδερμικά κερατινοκύτταρα (normal human epidermal keratinocytes, NHEK).^[86] Η προμεταχείριση των κανονικών ανθρώπινων επιδερμικών κερατινοκυττάρων με εκχύλισμα οδήγησε σε μια χρόνο-και-δοσοεξαρτώμενη αναστολή της προκληθείσας από UVB φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών ERK1/2, JNK1/2, και p38. Το εκχύλισμα φάνηκε ακόμα να αναστέλλει την προκαλούμενη από UVB ενεργοποίηση της οδού του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β. Το αποτέλεσμα αυτό συνοδεύτηκε επίσης με μειωμένη φωσφορυλίωση και αυξημένη σταθεροποίηση της πρωτεΐνης IκBα και μειωμένη

ενεργοποίηση της πρωτεΐνης IKKα.^[86] Οι φωτοπροστατευτικές ιδιότητες του εκχύλισματος όμως δεν περιορίζονται μόνο στις δυσμενείς βλάβες της UVB αλλά επεκτείνονται και κατά της UVA ακτινοβολίας, όπως φάνηκε σε μια μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε το εκχύλισμα ως προς τις επιδράσεις του κατά της, από UVA, ενεργοποίησης των πρωτεϊνών STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), AKT και ρυθμιζόμενων από εξωκυτταρικά μηνύματα πρωτεϊνικών κινασών 1/2 στα κανονικά ανθρώπινα επιδερμικά κερατινοκύτταρα.^[87] Ενώ η UVA φάνηκε να οδηγεί σε μια αυξημένη φωσφορυλίωση των STAT3, AKT, mTOR, και ERK1/2 στα κανονικά ανθρώπινα επιδερμικά κερατινοκύτταρα, η μεταχείριση με εκχύλισμα είχε ως αποτέλεσμα μια δόσοεξαρτώμενη αναστολή αυτής της φωσφορυλίωσης. Επιπλέον, η μεταχείριση με εκχύλισμα στα κανονικά ανθρώπινα επιδερμικά κερατινοκύτταρα είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική αναστολή της επαγόμενης από UVA έκφρασης στις πρωτεΐνες Ki-67 και PCNA και οδήγησε επίσης σε αυξημένη έκφραση των Bax (bcl-2-like protein 4) και Bad (bcl2 associated agonist of cell death) προαποπτωτικών πρωτεϊνών με ταυτόχρονη μειορρύθμιση της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-xL.^[87] Σε άλλη έρευνα, εκχύλισμα ροδιού, εμπλουτισμένο αυτή τη φορά, με πολυφαινόλη (polyphenol-enriched pomegranate extract, POMx) αξιολογήθηκε ως προς την επίδρασή του στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από UVB και σε δείκτες φωτογήρανσης σε ανθρώπινα HaCaT κερατινοκύτταρα.^[88] Αυτού του είδους η μεταχείριση, φάνηκε να είναι προστατευτική για τα κύτταρα, καθώς οδήγησε σε αναστολή της, προκληθείσας από UVB, μείωσης της περιεκτικότητας σε γλουταθειόνη και της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Στην ίδια έρευνα πάλι, το εμπλουτισμένο εκχύλισμα προστάτευσε τα HaCaT κύτταρα ενάντια στην φωτογήρανση, γεγονός που αποδείχθηκε από την μειωμένη έκφραση της αυξορρύθμισης των μεταλλοπρωτεϊνών 1,2,7 και 9 (matrix metalloproteinases, MMPs) και της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιούνται από μιτογόνα, που προκαλούνται από την UVB ακτινοβολία. Τα ευρήματα αυτά συστήνουν εν τέλει, πως το εμπλουτισμένο εκχύλισμα, και γενικότερα τα συστατικά του ροδιού, θα μπορούσε να είναι ένα χρήσιμο συστατικό σε προϊόντα περιποίησης δέρματος.^[88,95] Σε μια πρόσφατη έρευνα του 2015, φάνηκε πως ένα γαλάκτωμα από έλαιο σπόρων ροδιού διαθέτει μια δόσοεξαρτώμενη φωτοπροστατευτική ικανότητα πάνω στα HaCaT κύτταρα ενάντια της προκληθείσας ζημιάς στο DNA από UVB ακτινοβολία.^[89] Παρομοίως, το εκχύλισμα ροδιού φάνηκε να προστατεύει ανθρώπινα κύτταρα ινοβλαστών από την από UVA και UVB βλάβη, μειώνοντας την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β και την ενεργή κασπάση 3 (caspase 3).^[94]

Το εκχύλισμα ροδιού αξιολογήθηκε επίσης ως προς τις χημειοπροφυλακτικές του ιδιότητες σε ποντίκια που είχαν εκτεθεί σε UVB ακτινοβολία.^[96,97,98] Εκχύλισμα χορηγήθηκε μέσω πόσιμου νερού σε άτριχα SKH-1 ποντίκια τα οποία είχαν εκτεθεί σε μία μόνο δόση UVB ακτινοβολίας (180 mJ/cm²). Παρατηρήθηκε πως η μεταχείριση με εκχύλισμα αύξησε την επαγόμενη από UVB αύξηση της πρωτεϊνικής έκφρασης των p21 και p53, αλλά οδήγησε επίσης και στην αναστολή της σηματοδότησης του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β, που αποδείχθηκε από την μειωμένη πυρηνική μετατόπιση του

πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β, την μειωμένη ενεργοποίηση του ΙΚΚα, καθώς και από τη μειωμένη φωσφορυλίωση του ΙκΒα.^[98] Σε άλλη μελέτη, όπου τα ποντίκια εκτέθηκαν σε πολλαπλές δόσεις UVB ακτινοβολίας, με την στοματική χορήγηση εκχυλίσματος ροδιού παρατηρήθηκε αναστολή της προκαλούμενης από UVB επιδερμικής υπερπλασίας, της διήθησης των λευκών αιμοσφαιρίων και της οξειδωσης πρωτεϊνών. Αναστολή παρατηρήθηκε επίσης στην ενεργοποίηση βασικών φλεγμονωδών και κυτταρικών πολλαπλασιαστικών οδών όπως τον πυρηνικό παράγοντα-κάπα Β και τις πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα, και στην πρωτεϊνική έκφραση των COX-2, iNOS, PCNA, κυκλίνης D1 και MMPs στο δέρμα των ποντικών.^[96] Επιπλέον, η από του στόματος χορήγηση του εκχυλίσματος σε πόσιμο νερό φάνηκε να μειώνει την επαγόμενη από UVB εμφάνιση όγκου σε SKH-1 άτριχους ποντικούς, μέσω ρύθμισης των μεταγραφικών παραγόντων STAT3 και πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β.^[97]

Η ικανότητα του εκχυλίσματος ροδιού να αναστείλει καρκίνο του δέρματος αξιολογήθηκε επίσης σε πειραματικά CD-1 ποντίκια στα οποία προκλήθηκε χημική καρκινογένεση μέσω της χρήσης 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) ως υποκινητή του καρκίνου και 12-O-tetradecanoylphorbol-3-acetate (TPA) ως προαγωγέα αυτού. Αποτέλεσμα της τοπικής εφαρμογής του εκχυλίσματος στο δέρμα του ποντικίου ήταν η καθυστερημένη έναρξη του σχηματισμού του όγκου καθώς και σημαντική μείωση της επίπτωσής του. Το εκχύλισμα φάνηκε να έχει ανασταλτική δράση στο από TPA δερματικό οίδημα, στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β και ΙΚΚα, στην φωσφορυλίωση του ΙκΒα, των ERK1/2, p38 και JNK1/2.^[90] Σε παρόμοια μελέτη, ερευνήθηκε το ενδεχόμενο το έλαιο σπόρων ροδιού να φέρει παρόμοια αποτελέσματα με αυτά του εκχυλίσματος ως προς την πρόληψη καρκινογένεσης στο δέρμα. Με την χρήση του ίδιου πρωτοκόλλου χημικής καρκινογένεσης (DMBA και TPA) σε CD-1 ποντίκια, φάνηκε πως σε αυτά που είχε εφαρμοστεί έλαιο 1 ώρα πριν την εφαρμογή του TPA, παρατηρήθηκε εν τέλει, σημαντική μείωση στην εμφάνιση και στην πολλαπλότητα όγκων, εν συγκρίσει με τους μάρτυρες.^[99] Τα δεδομένα αυτά συστήνουν ότι το εκχύλισμα ροδιού και το έλαιο σπόρων του διαθέτουν χημειοπροφυλακτικές ικανότητες κατά της ογκογένεσης του δέρματος.

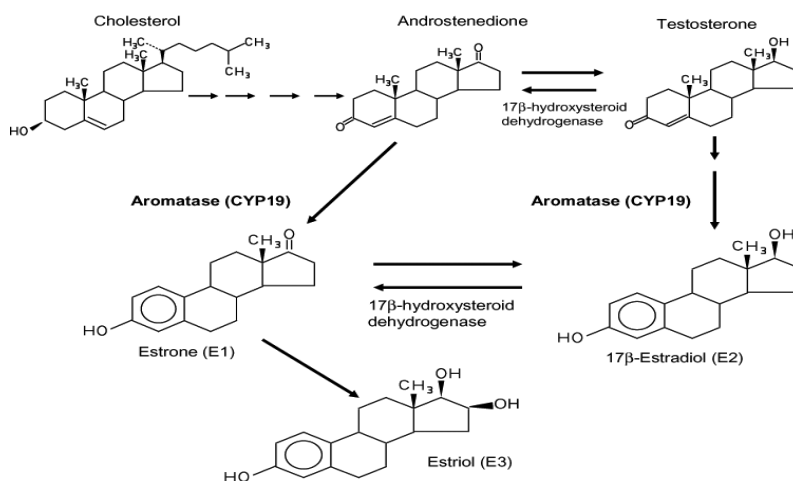
4.3 Ρόδι και καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την κυριότερη αιτία σε σχετικούς με καρκίνο θανάτους στον γυναικείο πληθυσμό της χώρας μας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 2018 στην Ελλάδα, οι γυναίκες που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού ήταν σχεδόν 8000, απ' τις οποίες οι 2200 τελικά απεβίωσαν. Μερικοί από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν το γήρας, το οικογενειακό ιστορικό, την νεαρή ηλικία κατά την έναρξη εμμηνόρροιας, την όψιμη εμμηνόπαυση, την μακροχρόνια θεραπεία αντικατάστασης οιστρογόνων και την προχωρημένη ηλικία κατά την απόκτηση του πρωτότοκου τέκνου. Όπως αυτοί οι

παράγοντες κινδύνου συστήνουν, οι στεροειδείς ορμόνες, ιδιαιτέρως δε τα οιστρογόνα, θεωρούνται ότι παίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.^[100] Ακόμα, οι διαιτητικοί παράγοντες που σχετίζονται περισσότερο με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, όπως η μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία και η αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ, είναι επίσης πιθανό να συνδέονται, τουλάχιστον εν μέρει, με υψηλότερη αθροιστική έκθεση σε οιστρογόνα.

Τα τελευταία χρόνια, η σχέση μεταξύ των διατροφικών παραγόντων και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας. Μια πρόσφατη εξέλιξη στο πεδίο αυτό, είναι το πιθανό ευεργετικό αποτέλεσμα των φυτοχημικών συστατικών που περιέχονται στον καρπό της ροδιάς. Το ίδιο το φρούτο, τα αφεψήματά του (χυμός, οίνοι κλπ) και τα σχετικά προϊόντα που προέρχονται από αυτό, συχνά επισημαίνονται για τις πιθανές ωφέλιμες επιπτώσεις τους στην υγεία γενικότερα, τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον καρκίνο του προστάτη και άλλες νόσους. Η εξέταση των διαθέσιμων επιστημονικών στοιχείων σχετικά με το θέμα αυτό είναι ενδιαφέρουσα λόγω των μοναδικών φυτοχημικών ιδιοτήτων που παρουσιάζονται στο ρόδι και των δυνατικών επιπτώσεών του στην οιστρογονική ορμονική δραστηριότητα και την υγεία.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η σύνθεση οιστρογόνων οιστρόνης (E1) και οιστραδιόλης (E2) και άλλων στεροειδών ορμονών, λαμβάνει χώρα στα κύτταρα theca της ωθήκης. Εκεί, η χοληστερόλη υφίσταται μια σειρά μη αναστρέψιμων αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή ανδροστενεδιόνης. Στα κοκκιοκύτταρα της ωθήκης, το ένζυμο CYP19, γνωστό και ως αρωματάση, μπορεί να μετατρέψει την ανδροστενεδιόνη σε οιστρόνη, η οποία έχει σχετικά ασθενή οιστρογονική δραστηριότητα. Στη συνέχεια η οιστρόνη μπορεί να αναχθεί σε οιστραδιόλη, που είναι η δραστικότερη βιολογικά μορφή οιστρογόνου, από το ένζυμο 17β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση. Ενναλακτικά, η ανδροστενεδιόνη αρχικά μειώνεται σε τεστοστερόνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται, μέσω του ίδιου ενζύμου αρωματάσης, σε E2. Τόσο η E1 όσο και η E2 εκκρίνονται από τις ωθήκες, αν και η E1 μπορεί επίσης να συντεθεί σε περιφερειακούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του λιπώδους ιστού. Η οιστριόλη (E3) είναι άλλη μια μορφή οιστρογόνου, μικρότερης βιοδραστηριότητας, που παράγεται από την E1, κυρίως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπου η E3 παράγεται από τον πλακούντα σε αρκετά υψηλές ποσότητες. Μετά την εμμηνόπαυση, τα περισσότερα οιστρογόνα προέρχονται από τη μετατροπή των επινεφριδίων ανδρογόνων σε E1 μέσω της αρωματάσης στον λιπώδη ιστό, ενώ μια ποσότητα E1 μεταβολίζεται περαιτέρω σε E2, το οποίο είναι το πιο βιολογικά ενεργό οιστρογόνο στον μαστικό ιστό.^[101]



Εικόνα 3. Συνοπτική απεικόνιση σύνθεσης οιστρογόνων

Αν και τα περισσότερα οιστρογόνα που βρίσκονται στην κυκλοφορία, συνδέονται με την δεσμευτική σφαιρίνη φυλετικών ορμονών (sex-hormone binding globulin, SHBG), η ελεύθερη, μη δεσμευμένη E2 θεωρείται πως είναι το βιολογικά δραστικό κλάσμα.^[102] Τα οιστρογόνα φαίνεται να εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στον μαστικό αδένα και θεωρείται ότι παίζουν κεντρικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Από επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει ότι τα αυξημένα επίπεδα ορού σε E1 και E2, και τα μειωμένα επίπεδα δεσμευτικής σφαιρίνης φυλετικών ορμονών, μετά την εμμηνόπαυση, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.^[103] Από τα δεδομένα αυτά, συμπεραίνεται πως τυχόν διαιτητικές παρεμβάσεις που μπορούν να μειώσουν την σύνθεση οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αποτελούν δυνητικά αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης για τον καρκίνο του μαστού.

Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε, φάνηκε πως πολυφαινόλες από χυμό ροδιού, από το περικάρπιο του φρούτου και το έλαιο σπόρων είχαν μια ανασταλτική δράση ενάντια στην αρωματάση και στην 17β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση.^[104] Ανασταλτική δράση άσκησαν επίσης και στην ανάπτυξη των καρκινικών κυτταρικών σειρών MCF-7 και MB-MDA-231 και στον σχηματισμό καρκινικών βλαβών, από 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA), σε μια καλλιέργεια μαστικού αδένα ποντικών.^[104] Σε μια άλλη μελέτη, ερευνήθηκαν οι πιθανές αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες που θα μπορούσαν να έχουν οι ελλαγιταννίνες του ροδιού σε καρκινικά κύτταρα.^[105] Οι ελλαγιταννίνες αυτές περιλαμβάνουν, εκτός άλλων, ελλαγικό οξύ, γαλλαγικό οξύ και ουρολιθίνη A και B (και τα ακετυλιωμένα, μεθυλιωμένα και θειωμένα ανάλογά τους). Παρατηρήθηκε πως η ουρολιθίνη A, η μεθυλιωμένη ουρολιθίνη A, η ουρολιθίνη B, η μεθυλιωμένη ουρολιθίνη B, η ακετυλιωμένη ουρολιθίνη B, η θεική ουρολιθίνη B και το γαλλαγικό οξύ ανέστειλαν σημαντικά την δραστηριότητα της αρωματάσης στα μικροσώματα του πλακούντα. Όταν αυτές οι ενώσεις συγκρίθηκαν και στην κυτταρική σειρά MCF-7αγο, η ουρολιθίνη B επέδειξε την μεγαλύτερη ανασταλτική ικανότητα κατά της αρωματάσης. Εκτός αυτού, η ουρολιθίνη B είχε την μεγαλύτερη αντιπολλαπλασιαστική ικανότητα στον

κυτταρικό πολλαπλασιασμό που προκαλείται από τεστοστερόνη. Στη σύγκριση αυτή, το γαλλαγικό οξύ ακολούθησε στην δεύτερη θέση.^[105]

Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές των υποδοχέων οιστρογόνων (selective estrogen receptor modulators, SERMs) είναι συνδέτες οιστρογονικών υποδοχέων (ER) που παρουσιάζουν αγωνιστικούς ή ανταγωνιστικούς βιοχημικούς χαρακτήρες αναλόγως το είδος του ιστού (ενεργοποίηση ή αποκλεισμός κάποιων οιστρογονικών οδών αντίστοιχα) και χρησιμοποιούνται στην ορμονική θεραπεία για οιστρογονοεξαρτώμενους καρκίνους του μαστού. Σε μια έρευνα, χρησιμοποιήθηκε μεθανολικό εκχύλισμα περικάρπιου ροδιού (methanolic extract of pomegranate pericarp, PME) και φάνηκε να δρα ως εκλεκτικός ρυθμιστής των υποδοχέων οιστρογόνων.^[106] Το PME αξιολογήθηκε ως προς την αντιπολλαπλασιαστική του δράση στα 20-320 mg/ml σε καρκινικά κύτταρα ανθρώπινου μαστού (MCF-7, MDA-MB-231), ενδομητρίου (HEC-1A), τραχήλου (SiHa, HeLa), ωοθηκών (SKOV3) και σε φυσιολογικά μαστικά ινοβλαστικά κύτταρα (MCF-10A). Η μεταχείριση με μεθανολικό εκχύλισμα περικάρπιου ροδιού οδήγησε σε σημαντική δόσοεξαρτώμενη αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης στην κυτταρική γραμμή MCF-7 που είναι ER⁺, ενώ δεν υπήρξε επίδραση στον πολλαπλασιασμό των ER⁻ MDA-MB-231 κυττάρων. Αναστολή παρατηρήθηκε επίσης στον επαγόμενο από 17β-οιστραδιόλη πολλαπλασιασμό των MCF-7 κυττάρων. Ακόμα, φάνηκε ότι το εκχύλισμα περικάρπιου μειώνει την έκφραση των, ανταποκρινόμενων στα οιστρογόνα, γονιδίων ERα, pS2 και PR στα κύτταρα MCF-7. Συμπερασματικά, το εκχύλισμα περικάρπιου εμφάνισε ένα προφίλ SERM φαρμάκου και μπορεί να έχει την δυνατότητα πρόληψης οιστρογονοεξαρτώμενων καρκίνων του μαστού με ευεργετικά αποτελέσματα σε άλλους ορμονοεξαρτώμενους ιστούς.^[106] Σε άλλη μελέτη, η Rocha *et al.*^[107] ερεύνησε τον χυμό ροδιού και τα συστατικά του για τις επιδράσεις του σε μια σειρά διεργασιών που εμπλέκονται στη μετάσταση του καρκίνου του μαστού. Χρησιμοποιήθηκαν δύο κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού, οι MDA-MB-231 (ER⁻) και MCF-7 (ER⁺) και η μη νεοπλασματική κυτταρική σειρά MCF10A και αυτό που παρατηρήθηκε είναι ότι ο χυμός ή συνδυασμός των συστατικών του, λουτεολίνη, ελλαγικό και πουνικικό οξύ, το οποίο είναι ένα πολυακόρεστο λιπαρό οξύ που εντοπίζεται στο έλαιο σπόρων ροδιού, οδήγησε σε αυξημένη προσκόλληση καρκινικών κυττάρων, σε μειωμένη μετάσταση καρκινικών κυττάρων και σε μειωμένη ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του μαστού, χωρίς να επηρεαστούν τα φυσιολογικά κύτταρα, και επιπροσθέτως, εμπόδισαν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών στα καρκινικά κύτταρα.^[107]

Το πουνικικό οξύ αναφέρθηκε επίσης ότι αναστέλλει σημαντικά την ανάπτυξη, καθώς επίσης προκαλεί απόπτωση οιστρογονοευαίσθητων και μη ευαίσθητων κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένα στις MDA-MB-231 και MDA-ER-7^[108] ενώ σε άλλη μελέτη, το εκχύλισμα περικάρπιου φάνηκε ότι μειώνει τον πολλαπλασιασμό των MCF-7 κυττάρων καρκίνου του μαστού, οδηγώντας παράλληλα σε αύξηση του αριθμού των αποπτωτικών κυττάρων κατά έναν δόσοεξαρτώμενο τρόπο.^[109] Επιπλέον, από την μεταχείριση αυτή με εκχύλισμα περικάρπιου, η έκφραση του

προαποπτωτικού γονιδίου Bax αυξήθηκε και αυτή του αντιαποπτωτικού γονιδίου Bcl-2 μειώθηκε.^[109] Σε άλλη μελέτη^[110], επιστήμονες χρησιμοποίησαν ένα υδατικό μεθανολικό εκχύλισμα από έλαιο σπόρων ροδιού, στο οποίο το πουνικικό οξύ και άλλα συμπαράγοντά του (congeners) βρίσκονταν στις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις. Το εκχύλισμα αυτό αξιολογήθηκε ως προς τις πιθανές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις του στις MDA-MB-231 και MCF-7 καρκινικές κυτταρικές σειρές. Από τη μελέτη αυτή, προέκυψε πως η μεταχείριση με αυτό το εκχύλισμα είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της κυτταρικής βιωσιμότητας σε αμφότερες τις κυτταρικές σειρές, με παράλληλη αύξηση της φάσης G0/G1 του κυτταρικού κύκλου σε σύγκριση με τα κύτταρα μάρτυρες στα οποία δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της απόπτωσης. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι όσο αυξανόταν η ποσότητα εκχυλίσματος του ελαίου σπόρων ροδιού, τόσο παρατηρούταν μείωση στα επίπεδα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF) και 9 προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, CXCL10, MIP-1α, MIP-1β, MCP-1 και TNF-α).^[110]

Σε μια πρόσφατη έρευνα όπου εξετάστηκαν οι αντικαρκινικές ιδιότητες του εκχυλίσματος ροδιού (PFE), έμφαση δόθηκε στις μεταβολές γονιδιακής έκφρασης που εμφανίζονται σε ολόκληρο το επίπεδο του γονιδιώματος στα MCF-7 κύτταρα.^[111] Παρατηρήθηκε ότι ο μειωμένος πολλαπλασιασμός των MCF-7 κυττάρων, λόγω της μεταχείρισης με εκχύλισμα, οδήγησε σε διαφορετική έκφραση 903 γονιδίων, εκ των οποίων 505 γονίδια αυξορυθμίστηκαν, ενώ 398 γονίδια μειορυθμίστηκαν. Η πλειοψηφία των γονιδίων που αυξορυθμίστηκαν εμπλέκονται στη ρύθμιση της απόπτωσης, ενώ στα γονίδια που παρατηρήθηκε μειορρυθμισμό, περιλαμβάνονταν γονίδια που εμπλέκονται στη μίτωση, στη χρωμοσωμική οργάνωση, στην επεξεργασία του RNA, στην απόκριση βλάβης και στην επιδιόρθωση του DNA. Μειορρυθμισμό παρατηρήθηκε στα γονίδια MRE11, RAD50, NBS1, RAD51, BRCA1, BRCA2, BRCC3 και MSH6, τα οποία εμπλέκονται σημαντικά στο μηχανισμό επιδιόρθωσης με ομόλογο ανασυνδυασμό (homologous recombination, HR) των double strand breaks (DSB) του DNA. Από τα δεδομένα φάνηκε πως το εκχύλισμα οδηγεί σε μειορρυθμισμό του HR, που ευαισθητοποιεί τα κύτταρα σε double strand breaks, σε αναστολή της ανάπτυξης τους και σε απόπτωση. Επειδή ο ομόλογος ανασυνδυασμός αντιπροσωπεύει έναν νέο στόχο για τη θεραπεία του καρκίνου, η μείωση του που προκλήθηκε από το εκχύλισμα, θεωρείται πως μπορεί να αξιοποιηθεί για την ευαισθητοποίηση των όγκων στα αντικαρκινικά φάρμακα.^[111]

Σε άλλη έρευνα, αξιολογήθηκε η χημειοπροφυλακτική επίδραση γαλακτώματος ροδιού (pomegranate emulsion, PE) κατά της DMBA-επαγόμενης μαστικής ογκογένεσης σε θηλυκούς αρουραίους Sprague-Dawley.^[112] Οι αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκε per os το γαλάκτωμα, παρουσίασαν μείωση της επίπτωσης του όγκου σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Οι μεταχειρισμένοι με γαλάκτωμα όγκοι εμφάνισαν σχεδόν κανονική πορική και κυψελιδική δομή με ομοιόμορφα επιθηλιακά κύτταρα δίχως να φέρουν σημάδια υπερπλασίας, ενώ οι όγκοι από τους αρουραίους-μάρτυρες, εμφάνισαν εκτεταμένο επιθηλιακό πολλαπλασιασμό ιστολογικά. Η χημειοπροφύλαξη που άσκησε το

γαλάκτωμα ροδιού ενάντια στους DMBA προκαλούμενους μαστικούς όγκους, οφείλεται στη μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και στην απόπτωση που επέφερε.^[112]

4.4 Ρόδι και καρκίνος του προστάτη

Το αδενοκαρκίνωμα του προστάτη αποτελεί μία από τις συνηθέστερες μορφές καρκίνου του ανδρικού φύλου, μετά τον καρκίνο των πνευμόνων κυρίως λόγω του καπνίσματος. Στην Ελλάδα, το 2018, περίπου 6457 άνδρες διαγνώστηκαν με καρκίνο του προστάτη, απ' τους οποίους οι 1853 απεβίωσαν. Σε άλλες χώρες, τα πράγματα είναι ακόμη χειρότερα, όπως για παράδειγμα στις Η.Π.Α. όπου, βάσει στατιστικών της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας, το 2019 υπήρξαν 1762450 νέες περιπτώσεις, απ' τις οποίες οι 606880 απέβησαν μοιραίες. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια ανοδική τάση στα 5ετή ποσοστά επιβίωσης, γεγονός που ενδεχομένως να οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του καλύτερου προληπτικού ελέγχου (screening) με αποτέλεσμα την έγκαιρη διάγνωση και την επιλογή της αποτελεσματικότερης θεραπείας. Παρόλα αυτά, νέα κρούσματα συνεχίζουν να εμφανίζονται με μεγάλες ιατρικές και κοινωνικοοικονομικές επιβαρύνσεις, υπογραμμίζοντας έτσι την ανάγκη για ανάπτυξη καλύτερων στρατηγικών πρόληψης.

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (prostatic specific antigen, PSA) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη και εκκρίνεται στο σπέρμα. Η φυσιολογική του λειτουργία είναι η ρευστοποίηση του σπερματικού υγρού, βοηθώντας στην απελευθέρωση των σπερματοζωαρίων. Επομένως το μεγαλύτερο τμήμα του παραγόμενου ειδικού προστατικού αντιγόνου αποβάλλεται από τον οργανισμό του άνδρα με το σπέρμα. Ωστόσο, μια ποσότητα αυτής της γλυκοπρωτεΐνης εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, όπου μπορεί να ανιχνευθεί με μια απλή εξέταση αίματος. Αυτή την ποσότητα ανιχνεύει η εξέταση ειδικού προστατικού αντιγόνου, η οποία χρησιμοποιείται για την έγκαιρη διάγνωση αλλά και για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του προστάτη διαφορετικών σταδίων που λαμβάνουν διάφορες θεραπείες. Αξίζει να σημειωθεί βέβαια πως, σύμφωνα με την Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία και όχι μόνο, η εξέταση ειδικού προστατικού αντιγόνου πιστεύεται μεν ότι έχει συμβάλει σημαντικά στην έγκαιρη ανίχνευση πολλών κρουσμάτων καρκίνου του προστάτη αλλά δεν είναι απόλυτη, ούτε επαρκής από μόνη της για έγκαιρη διάγνωση. Μερικά από τα ψεγάδια της εξέτασης περιλαμβάνουν αδυναμία στην διάκριση ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου καρκίνου, καθώς οι δύο ομάδες συχνά έχουν παρόμοια επίπεδα ειδικού προστατικού αντιγόνου, αύξηση επιπέδων όχι μόνο σε περίπτωση καρκίνου και αποτυχία ανίχνευσης όλων των αρχικών όγκων.

Για την πλειοψηφία των ασθενών, η πρωταρχική λύση για την αντιμετώπιση του προβλήματος αποτελεί την χειρουργική επέμβαση ή την ακτινοθεραπεία. Παρόλο που αυτές οι δύο λύσεις συνήθως επαρκούν για τον μόνιμο έλεγχο της ασθένειας, ωστόσο, υπάρχει ένας αξιόλογος αριθμός ασθενών που

θα υποτροπιάσουν και τελικά θα εμφανίσουν μεταστατική νόσο. Η ριζική προστατεκτομή αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες θεραπείες, αν και σύμφωνα με έρευνες, το 1/3 των ασθενών που περιόρισαν κλινικά τον καρκίνο με αυτό το χειρουργείο, εμφανίζουν βιοχημική υποτροπή.^[113] Σε μια έρευνα, από τους 1997 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή για κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, το 15% αυτών εμφάνισε βιοχημική υποτροπή, η οποία προσδιορίστηκε από θετική μετεγχειρητική εξέταση ειδικού προστατικού αντιγόνου. Το 34% των ασθενών με βιοχημική υποτροπή, εμφάνισε μετάσταση εντός 15 χρόνων παρακολούθησης (follow-up), με μέσο όρο εκδήλωσης μετάστασης από την αρχική αύξηση του ειδικού προστατικού αντιγόνου τα 8 χρόνια και μέσο όρο θανάτου από την εκδήλωση μετάστασης τα 5 χρόνια.^[114]

Αδιαμφισβήτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη είναι η ηλικία, όπου οι πιθανότητες αυξάνονται ραγδαία μετά το 50^ο έτος ζωής, η φυλή, όπου για λόγους τους οποίους η επιστήμη δεν έχει ακόμα ξεκαθαρίσει, ο καρκίνος είναι πιο συχνός σε Αφροαμερικάνους^[116] και, τέλος, το οικογενειακό ιστορικό. Αξιόλογο είναι ακόμη το γεγονός πως, βάσει της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας, η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη ποικίλλει κατά πολύ από την γεωγραφική θέση. Ο καρκίνος συναντάται συχνότερα στην Βόρεια Αμερική, την Βορειοδυτική Ευρώπη και την Αυστραλία, ενώ σπανιότερα στην Ασία, την Αφρική, την Κεντρική και τη Νότια Αμερική. Οι λόγοι για αυτό επίσης δεν είναι σαφείς. Μια πιθανή αιτία ενδέχεται να είναι ο εντατικότερος έλεγχος που πραγματοποιείται σε ορισμένες ανεπτυγμένες χώρες εν συγκρίσει με άλλες των υπόλοιπων ηπείρων, αλλά άλλοι παράγοντες όπως οι διαφορές στον τρόπο ζωής, στην διαίτα κ.ά. είναι πολύ πιθανόν να παίζουν έναν σημαντικό ρόλο. Για παράδειγμα, οι Ασιατικοί Αμερικανοί έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη από τους λευκούς Αμερικανούς, αλλά ο κίνδυνος τους είναι υψηλότερος από αυτόν των ανδρών με παρόμοια εθνική προέλευση που ζουν στην Ασία.

Αυτός είναι ένας από τους λόγους που οι ερευνητικές προσπάθειες τελευταία επικεντρώνονται και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες που ενδέχεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη του συγκεκριμένου καρκίνου. Ένας από αυτούς είναι η διατροφή, η οποία θεωρείται ότι διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη. Από έρευνες έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο πως όταν ένας πληθυσμός μεταναστεύει από χώρα χαμηλού κινδύνου σε χώρα υψηλού, η οποία συνήθως χαρακτηρίζεται από τον δυτικό τρόπο ζωής, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου για τον πληθυσμό αυτό ισοδυναμεί πλέον με την νέα χώρα στην οποία ζούνε.^[115] Το φαινόμενο αυτό συνήθως αποδίδεται στο γεγονός πως ο συγκεκριμένος πληθυσμός υιοθετεί τα διατροφικά πρότυπα της χώρας στην οποία μετανάστευσε.^[116] Η αναγνώριση, επομένως, εκείνων των συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών που προάγουν ή προστατεύουν από τον καρκίνο του προστάτη, έχει τη δυνατότητα να αλλάξει σημαντικά την προσέγγιση της θεραπείας και της πρόληψης κατά αυτής της νόσου.

Υπάρχει ένας ικανός αριθμός επιδημιολογικών και βασικών επιστημονικών στοιχείων που προτείνει πως μια διατροφή αποτελούμενη από φυτοχημικά μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο

στην πρόληψη ή τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Παράδειγμα αποτελούν οι Ιάπωνες και οι Κινέζοι που είναι εγγενείς στις χώρες τους, των οποίων η διαίτα είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες και περιλαμβάνει πολλά φυτοχημικά που προέρχονται από την σόγια και το πράσινο τσάι. Οι λαοί αυτοί έχουν τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.^[116] Πλήθος μελετών υποδεικνύουν ότι υπάρχει ισχυρός δεσμός μεταξύ της κατανάλωσης μιας διαίτας πλούσιας σε φυτοχημικά και του μειωμένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.^[117-120] Η ρεσβερατρόλη από τα σταφύλια και το κόκκινο κρασί, η σουλφοραφάνη από τα σταυρανθή λαχανικά όπως το μπρόκολο, οι οργανοσουλφικές ενώσεις από το σκόρδο και άλλα είδη του γένους *Allium*, η κουρκουμίνη από τον κουρκουμά, το λιμονένιο από τη φλούδα εσπεριδοειδών, ισοφλαβόνες όπως η γενιστεΐνη και η δαϊδζεΐνη, λιγνάνες από πρωτεΐνες σόγιας και λιναριού, κατεχίνες από το πράσινο τσάι και το λυκοπένιο από τις τομάτες είναι μόνο μερικά από τα πολλά φυτοχημικά που έχουν προταθεί ως δυνητικοί χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες μέσα από πλήθος εργαστηριακών πειραμάτων όπου η χρήση τους έχει επιφέρει αντικαρκινικά αποτελέσματα.

Μερικοί από τους πιθανούς μηχανισμούς των πολυφαινόλων που ευθύνονται για τις αντικαρκινικές τους ιδιότητες περιλαμβάνουν, πέραν του ρόλου τους ως ισχυρών αντιοξειδωτικών, την αναστολή της ανάπτυξης ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων παρεμβαίνοντας με την σηματοδότηση του υποδοχέα αυξητικού παράγοντα και την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου, την προώθηση της κυτταρικής διαφοροποίησης, την μείωση της χοληστερόλης, την διαμόρφωση οδών φωσφοδιεστεράσης και κυκλοοξυγενάσης, την αναστολή πρωτεϊνικών κινασών που εμπλέκονται στην κυτταρική σηματοδότηση και την μείωση της φλεγμονής.^[121,122,123,124]

Το ρόδι φαίνεται να παρουσιάζει ευεργετικά αποτελέσματα ενάντια του καρκίνου του προστάτη όπως παρατηρήθηκε σε μελέτες κυτταροκαλλιέργειας και σε ζώα. Ο Lansky *et al.*^[125] ανέφερε ότι το ελλαγικό οξύ, το καφεϊκό οξύ, η λουτεολίνη και το πουνικικό οξύ που βρίσκονται σε υψηλές ποσότητες στη φλούδα (περικάρπιο) του ροδιού, τον χυμό και το έλαιο σπόρων μείωσαν τις πιθανότητες των κυττάρων PC-3 να παρουσιάσουν επιθετικότητα. Η μείωση αυτή ήταν αξιόλογη όταν η δράση των ουσιών ήταν συνδυαστική παρά μεμονωμένη στα PC-3 κύτταρα.^[125] Σε άλλη έρευνα, πολυφαινόλες του περικαρπίου, πολυφαινόλες χυμού που είχαν υποστεί ζύμωση και το έλαιο σπόρων εξετάστηκαν για τυχόν επιδράσεις στην ανάπτυξη και την απόπτωση ανθρώπινων κυττάρων καρκίνου του προστάτη. Η μεταχείριση και με τους 3 παράγοντες επέφερε αναστολή στον πολλαπλασιασμό των LNCaP, PC-3, και DU 145 κυττάρων. Άλλα αποτελέσματα περιελάμβαναν αύξηση των κυττάρων στην G2/M φάση και πρόκληση απόπτωσης. Η μεταχείριση αυτή προκάλεσε ακόμη μείωση της εισβολής των PC-3 κυττάρων και ανέστειλε την ανάπτυξη όγκου σε αθυμικά ποντίκια εμφυτευμένα με PC-3 κύτταρα.^[126] Σύμφωνα με τον Malik *et al.*^[127] η ρύθμιση των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (cyclin-dependent kinases, CDKs) είναι ο βασικός μηχανισμός που εμπλέκεται στα προ-αποπτωτικά και αντι-πολλαπλασιαστικά αποτελέσματα που παρουσίασε το εκχύλισμα ροδιού (PFE) στην μελέτη του. Επιθετικά PC-3 κύτταρα

μεταχειρίστηκαν με εκχύλισμα ροδιού, γεγονός που οδήγησε σε αναστολή της ανάπτυξής τους και επέφερε απόπτωση. Η μελέτη τεκμηρίωσε ότι το εκχύλισμα ουσιαστικά μειορρυθμίζει τις κυκλίνες D1, D2, E, cdk2, cdk4 και cdk6 και αυξορρυθμίζει τις p21 και p27. Η από το εκχύλισμα επαγόμενη απόπτωση στα PC-3 κύτταρα συνοδεύτηκε με αύξηση του διασπασμένου PARP, με μείωση του Bcl-2 και με ταυτόχρονη αύξηση του Bax. Επιπλέον, η per os χορήγηση του εκχυλίσματος στο πόσιμο νερό αθυμικών ποντικών εμφυτευμένα με CWR22Rv1 κύτταρα, είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή στην ανάπτυξη όγκων, γεγονός που συσχετίστηκε με μείωση της έκκρισης του ειδικού προστατικού αντιγόνου στον ορό.^[127] Σε άλλη μελέτη, πραγματοποιήθηκε μεταχείριση των LNCaP κυττάρων σε ειδικά μοντέλα ποντικών TRAP (transgenic rat for adenocarcinoma of prostate) με ελλαγικό οξύ, γεγονός που προκάλεσε απόπτωση αυξάνοντας την αναλογία Bax/Bcl-2 και την διάσπαση της κασπάσης 3. Επίσης, αύξηση παρατηρήθηκε στην έκφραση των p21, p27, cdk2 και στην κυκλίνη E, ενώ η έκφραση των κυκλινών D1 και cdk1 μειώθηκε. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το ελλαγικό οξύ μπορεί να είναι ένας δυνητικός χημειοπροφυλακτικός παράγοντας για τον καρκίνο του προστάτη.^[128]

Μελέτες έχουν δείξει ότι το εκχύλισμα ροδιού (PFE) παρουσιάζει ευεργετικά αποτελέσματα μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό και προκαλώντας απόπτωση στα κύτταρα καρκίνου του προστάτη (PCa), στοχεύοντας πολλαπλές σηματοδοτικές οδούς. Η μεταχείριση ανθρώπινων μεταστατικών PCa κυττάρων ανθεκτικών στον ευνουχισμό με εμπλουτισμένο με πολυφαινόλη εκχύλισμα ροδιού POMx, προκάλεσε κυτταρικό θάνατο με μείωση της έκφρασης της επιβιωσίνης (survivin ή αλλιώς BIRC5) και αναστολή των STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε ακόμα ότι η μεταχείριση αυτή ενίσχυσε επίσης την αποτελεσματικότητα της δοσεταξέλης στη μείωση της ανάπτυξης C4-2 όγκου σε αθυμικά ποντίκια.^[129] Ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας (insulin-like growth factor-1, IGF-1) αυξορρυθμίζεται σε αρκετούς καρκίνους συμπεριλαμβανομένου και του προστάτη, και εμφανίζει μιτογονικές και αντι-αποπτωτικές ιδιότητες. Η IGF-δεσμευτική πρωτεΐνη-3 (IGF binding protein)-3 είναι μια από τις αφθονότερες IGFbps, η οποία δεσμεύεται με τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα-1 και ρυθμίζει τη διαθεσιμότητά του και την συνδετική του δράση με τον IGF-1 υποδοχέα.^[130] Η per os χορήγηση του εκχυλίσματος ροδιού (PFE) στο πόσιμο νερό TRAP ποντικών ανέστειλε την καρκινογένεση προστάτη μειορρυθμίζοντας τις οδούς IGF-1/Akt/mTOR.^[131] Η μεταχείριση των LAPC4 PCa κυττάρων με εμπλουτισμένο εκχύλισμα (POMx) οδήγησε σε αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την επαγωγή της απόπτωσης. Η συναγωγή με εμπλουτισμένο εκχύλισμα και IGF-δεσμευτική πρωτεΐνη-3 αποκάλυψε συνεργική διέγερση απόπτωσης και ακόμα μεγαλύτερη αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης.^[132] Σε άλλη έρευνα, αποτέλεσμα της μεταχείρισης με εκχύλισμα ροδιού (PFE) ανδρογονοανεξάρτητων κυττάρων DU145, ήταν η αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και η επαγωγή απόπτωσης με αποκλεισμό του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β. Επιπλέον, η αγωγή με εκχύλισμα ανέστειλε την ανάπτυξη ανδρογονοευαίσθητου και ανδρογονοανεξάρτητου καρκίνου του προστάτη που έχει έλλειψη βασικής

δραστικότητας πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β. Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει πως το εκχύλισμα αναστέλλει την ανάπτυξη των PCa κυττάρων κατά έναν NF-κB εξαρτώμενο και ανεξάρτητο τρόπο. Επιπλέον, όταν το εκχύλισμα ροδιού χορηγήθηκε σε ευνουχισμένους ανοσοανεπαρκούς ποντικούς, παρατηρήθηκε καθυστερημένη εμφάνιση LAPC4 ανδρογονοανεξάρτητων ξενομοσχευμάτων μέσω αναστολής της δραστηριότητας του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β.^[133] Επιπλέον, σε μια πρωτεωμική μελέτη όπου οι επιδράσεις του χυμού ροδιού σε DU145 κύτταρα αξιολογούνταν, παρατηρήθηκε πως ο χυμός περιορίζει τον καρκίνο του προστάτη διαμορφώνοντας την έκφραση γονιδίων με την απόπτωση, την σηματοδοτική οδό του πυρηνικού παράγοντα-κάπα Β, την μετάσταση, την αγγειογένεση και τον κυτταρικό σκελετό.^[134]

Η πρώτη κλινική δοκιμή του χυμού ροδιού σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη μετά από χειρουργική επέμβαση και ακτινοβολία πραγματοποιήθηκε από τον Pantuck *et al.* Περίπου 230 ml χυμού χορηγούνταν per os καθημερινά στους ασθενείς (ποικιλίας Wonderful, 1,5 mmol ολικών πολυφαινολών). Δεν υπήρξε αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών, η θεραπεία ήταν ανεκτή από τους ασθενείς και κανείς τους δεν ανέπτυξε μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν σε διαστήματα 3 μηνών, ενώ μελέτες πραγματοποιούνταν για την αξιολόγηση των επιπέδων ειδικού προστατικού αντιγόνου στον ορό και ορμονών (τεστοστερόνη, οιστραδιόλη, SHBG, δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), IGF και ανδροστενεδιόνη), των δεκτών συμμόρφωσης στην θεραπεία (επίπεδα ελλαγικού οξέος στον ορό και στα ούρα) και των δεικτών αντιοξειδωτικού αποτελέσματος στον ορό (επίπεδα οξειδίου του αζώτου στον ορό). Επίσης έγιναν αναλύσεις *in vitro* για την επίδραση του ορού των ασθενών στην ανάπτυξη και απόπτωση LNCaP κυττάρων. Το 35% των ασθενών παρουσίασε μείωση του ειδικού προστατικού αντιγόνου κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ο μέσος χρόνος διπλασιασμού του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA doubling time) ο οποίος είναι ένας υποκατάστατος δείκτης της εξέλιξης του καρκίνου, αυξήθηκε από 15 μήνες στους 37 μήνες μετά την μεταχείριση. Η παράταση αυτή των 22 μηνών στο PSADT είχε στατιστική σημασία ($p=0.0001$).^[135] Σε μια άλλη, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη έγινε προσπάθεια για να προσδιοριστεί η βιολογική δραστηριότητα δύο δόσεων εμπλουτισμένου εκχυλίσματος (POMx) (1 g και 3 g) σε ασθενείς μέσω παρακολούθησης του PSADT μετά από αρχική θεραπεία για κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Η αγωγή με εμπλουτισμένο εκχύλισμα αύξησε το PSADT κατά σχεδόν 6 μήνες.^[136]

5. Ρόδι, ασφάλεια και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Ο άνθρωπος, εδώ και αρκετούς αιώνες, καταναλώνει άφοβα και με ασφάλεια το ρόδι και τα λοιπά συστατικά του (πολυφαινόλες, ανθοκυανίνες κλπ). Ωστόσο, η τοξικότητα του συγκεκριμένου καρπού έχει διερευνηθεί από αρκετές μελέτες πάνω σε ζώα αλλά και με κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Σε καμία από αυτές τις έρευνες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες, καθιστώντας επομένως την κατανάλωση νωπού ή χυμοποιημένου ροδιού γενικά ασφαλή. Μετά από συνεχόμενη κατανάλωση πουνικαλαγίνης από αρουραίους, ουδεμία τοξική επίδραση παρατηρήθηκε σε αυτούς, γεγονός που επιβεβαιώθηκε με ιστοπαθολογικές αναλύσεις των οργάνων τους.^[34] Ακόμα, η χορήγηση χυμού ροδιού με μια οξεία ή υποχρόνια προσέγγιση δεν οδήγησε σε ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους^[139] και επίσης, δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιγένεση ή οξεία τοξικότητα σε αρουραίους που τρέφονταν με έλαιο σπόρου ροδιού για μια διάρκεια 28 ημερών (0-150000 ppm που οδήγησε σε μέση πρόσληψη 0-14,21 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα).^[140] Όσον αφορά το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (no observable adverse effect level, NOAEL), αυτό ήταν στα 4,3 g ελαίου σπόρου ροδιού/kg σωματικού βάρους/ημέρα (=50000 ppm). Σε αρουραίους και ποντίκια, η από του στόματος LD₅₀ (θανατηφόρα δόση ή δόση που απαιτείται για τη θανάτωση του 50% του εξετασθέντος πληθυσμού) εκχυλίσματος ροδιού ήταν μεγαλύτερη από 5 g/kg σωματικού βάρους, ενώ η ενδοπεριτοναϊκή LD₅₀ για αρουραίους ήταν 217 mg/kg σωματικού βάρους και 187 mg/kg για ποντίκια.^[139] Οι τιμές αυτές υποδηλώνουν ότι ένας υγιής άνθρωπος μπορεί να καταναλώνει ρόδι, τον χυμό ή το έλαιό του, ή ακόμα και εκχυλίσματά του σε σκόνη με μέτρο χωρίς να υφίσταται κάποιος υψηλός κίνδυνος. Σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα αποτελέσματα έρχεται και άλλη μία έρευνα, όπου κατά την διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής σε 86 υπέρβαρους εθελοντές, στους οποίους χορηγούνταν για μια διάρκεια 28 ημερών δισκία εκχυλίσματος ροδιού σε ποσότητες έως και 1420 mg/ημέρα, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ή αλλαγές στις παραμέτρους της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας τους.^[141] Σε άλλη έρευνα, η κατανάλωση χυμού ροδιού για έως και 3 χρόνια δεν έδειξε καμία τοξική επίδραση σε 10 ασθενείς με στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας.^[142] Αν και καμία από αυτές τις μελέτες δεν αναφέρει κάποια επιβλαβή παρενέργεια, ωστόσο, δεν είναι ακόμη απολύτως σαφές εάν αυτή η ασφάλεια επεκτείνεται σε όλα τα εκχυλίσματα ή τις ενώσεις του ροδιού, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρώματα διατροφής σε μια πιο συμπυκνωμένη μορφή.

Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει επιβλαβείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ ροδιού και άλλων φαρμάκων. Για παράδειγμα, πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση του ροδιού στο κυτόχρωμα P450 (CYP), το ηπατικό ενζυμικό σύστημα που εμπλέκεται στον μεταβολισμό των φαρμάκων και άλλων ξενοβιοτικών μαζί με ενδογενή υποστρώματα. Οι αλληλεπιδράσεις τροφίμων-φαρμάκων ή φαρμάκων-φαρμάκων, μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή συγκεκριμένων CYP ενζύμων, οδηγώντας έτσι σε τροποποιημένη στοματική βιοδιαθεσιμότητα και αποτελεσματικότητα ή τοξικότητα του φαρμάκου. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι ο χυμός ροδιού

αναστέλλει *in vitro* τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 CYP2C9^[143] και CYP3A^[144] και αυξάνει τα επίπεδα απορροφημένης τολβουταμίδης και καρβαμαζεπίνης, μεταβάλλοντας έτσι τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου. Σε άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε μια μείωση στο κυτόχρωμα P450 στο ήπαρ και αυξημένες επιδράσεις υπνηλίας της πεντοβαρβιτάλης μετά από χορήγηση 4 εβδομάδων χυμού ροδιού σε ποντίκια^[145] ενώ σε άλλη έρευνα, φαίνεται ότι ο χυμός ροδιού ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ραβδομύλωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροσουβαστατίνη, παρά το γεγονός ότι η ροσουβαστατίνη δεν είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP3A.^[146] Ακόμα, έχει καταγραφεί και ένας μικρός αριθμός αλλεργικών κρουσμάτων στο ρόδι, ενώ προσπάθειες γίνονται για να αναγνωριστούν τα υπεύθυνα αλλεργιογόνα, τα οποία μέχρι στιγμής δεν έχουν χαρακτηριστεί λεπτομερώς.^[147]

6. Συμπεράσματα

Τα αντιοξειδωτικά, γενικότερα, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με διάφορους βιοχημικούς μηχανισμούς όπως με αναστολή της οξείδωσης της LDL χοληστερόλης, με προαγωγή βελτιωμένης αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας και μειώνοντας τις πιθανότητες θρομβωτικού επεισοδίου. Τα φρούτα, τα λαχανικά και διάφορα αφεψήματα (χυμός, τσάι) τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή συγκέντρωση αντιοξειδωτικών πολυφαινόλων έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών και άλλων σχετικών ασθενειών που εμφανίζονται στο γήρας.^[60] Η αντίληψη όμως ότι τα φλαβονοειδή και οι υπόλοιπες φαινολικές ενώσεις είναι αυτές που θεωρούνται υπεύθυνες για τις ευεργετικές ιδιότητες αυτών των τροφίμων στην ανθρώπινη υποστηρίζεται από *in vitro* μελέτες, πειράματα σε ζώα^[59,60] και κλινικές μελέτες.^[66] Τα ευρήματα μελετών που παρουσιάστηκαν, έδειξαν πως η καθημερινή κατανάλωση χυμού ροδιού ο οποίος είναι πλούσιος σε πολυφαινόλες, όπως φλαβονοειδή, ελλαγικό οξύ, πουνικαλαγίνη κ.ά., έχει οφέλη στην ανθρώπινη καρδιαγγειακή υγεία.^[30-35, 39,40,42,46] Επιπροσθέτως, στη σημερινή επιστημονική σκηνή, η πρόληψη του καρκίνου μέσω των διαιτητικών παραγόντων αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο τομέα της ογκολογίας ο οποίος προσελκύει όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον τόσο από τους επιστήμονες όσο και από τις γενικές μάζες λόγω της αποδεδειγμένης ικανότητας των διατροφικών παραγόντων να προλαμβάνουν ή να καταστέλλουν καρκίνους, το σχετικά χαμηλό κόστος τους και την εύκολη διαθεσιμότητά τους. Ωστόσο, οι τρέχουσες προκλήσεις έγκεινται στο να εξακριβωθεί εκείνο ακριβώς το σημείο κλειδί αυτών των διαιτητικών παραγόντων που τους αποδίδει τις αντικαρκινικές ιδιότητές τους και των μηχανισμών μέσω των οποίων καταστέλλουν τον καρκίνο. Ολοένα και περισσότερες έρευνες φθάνουν στο φως της δημοσιότητας και παρέχουν εκτεταμένες αποδείξεις σχετικά με τις βιοχημικές δραστηριότητες των συστατικών του ροδιού, ιδιαίτερα σε σχέση με τις επιδράσεις τους στον καρκίνο. Μελέτες συνιστούν πως ολόκληρο το ρόδι ως καρπός, καθώς και ο χυμός και το έλαιό του, αποτελούν πολλά υποσχόμενα χημειοπροφυλακτικά μέσα, καθώς παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες διαμορφώνοντας πολλαπλές οδούς σηματοδότησης. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες *in vitro* και *in vivo* κρίνονται απαραίτητες προκειμένου να αξιολογηθεί η συνδυαστική επίδραση του ροδιού με άλλες ενώσεις για να προσδιοριστεί εάν παρατηρούνται προσθετικές, συνεργιστικές ή ακόμα και ανταγωνιστικές επιδράσεις. Ένας αξιολογός αριθμός δεδομένων καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* των ποικίλων συστατικών του ροδιού κατά της ανάπτυξης και της προαγωγής του καρκίνου. Παρόλα αυτά, το θέμα χρήζει καλά σχεδιασμένων, κλινικών μελετών για την εξακρίβωση της χρησιμότητας αυτών των φυσικών παραγόντων, είτε μόνοι είτε σε συνδυασμό με τρέχουσες μορφές θεραπείας για την πρόληψη και την αντιμετώπιση καρκίνου του δέρματος, του μαστού και του προστάτη. Τέλος, όσον αφορά το θέμα της ασφάλειας, αν και τα περισσότερα αποτελέσματα δείχνουν ότι μια μέτρια πρόσληψη ροδιού είναι απολύτως ασφαλής και δεν έχει καμία παρενέργεια σε υγιείς ανθρώπους, ωστόσο κρίνεται

αναγκαίο να μελετηθούν περαιτέρω οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ροδιού και άλλων φαρμάκων, καθώς και οι πιθανές επιπτώσεις μακροχρόνιας κατανάλωσής του και κατά συνέπεια, των συστατικών του.

7. Βιβλιογραφία

1. Seeram NP, Schulman RN, Heber D. Pomegranates: Ancient Roots to Modern Medicine, 2006, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL. ISBN-13: 978-0849398124.
2. Stone D. Pomegranate A Global History, 2017, Reaktion Books Ltd, London, UK. ISBN-13: 978-1780237497.
3. Morton JF. Fruits of Warm Climates, 1987, Echo Point Books & Media, Miami, FL. ISBN: 0-9610184-1-0.
4. Stover E, Mercure EW. The Pomegranate: A New Look at the Fruit of Paradise. HortScience. 2007 42(5):1088–1092.
5. Stearn WT. Botanical Latin, 4th ed, 2004, Timber Press Inc. ISBN-13: 978-0881926279.
6. Heneman K, Zidenberg-Cherr S. "Publication 8313: Phytochemicals". 2008, University of California Cooperative Extension.
7. Holland D, Hatib K, Ya'akov I. Pomegranate: Botany, Horticulture, Breeding. Horticult Rev. 2009 35(2):127-191
8. Ashton R. The Incredible Pomegranate: Plant and Fruit, 2006, Third Millennium Publishing, Tempe, AZ. ISBN: 1-932657-74-6.
9. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. Lancet. 1993 342(8878):1007-1011.
10. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, Jansen A, Menotti A, Nedeljkovic S, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. Arch Intern Med. 1995 155(4):381-386.
11. Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, Smith-Warner SA, Colditz GA, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. J Natl Cancer Inst. 2004 96(21):1577-84.
12. Jenkins B. Pomegranates and Cancer Prevention: The New Superfood. Advanced Natural Medicine Bulletin. https://www.healthier-you.com/ezines_page.asp?IDTXT=212
13. American Cancer Society, Phytochemicals. 2007. http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_5_3X_Phytochemicals.asp?sitearea=ETO
14. American Heart Association, Phytochemicals and cardiovascular disease. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4722>.
15. Harborne JB. The Flavonoids: Advances in Research Since 1986. J Chem Educ. 1995 72(3)A73
16. Seeram NP, Lee R, Hardy M. Rapid large scale purification of ellagitannins from pomegranate husk, a by-product of the commercial juice industry. Sep Purif Technol. 2005 41:49–55

17. Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem.* 2000 (10):4581-4589.
18. Rice-Evans CA, Miller NJ, Bolwell PG, Bramley PM, Pridham JB. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic Res.* 1995 (4):375-383.
19. van Acker SA, van den Berg DJ, Tromp MN, Griffioen DH, van Bennekom WP, van der Vijgh WJ, Bast A. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radic Biol Med.* 1996 20(3):331-342.
20. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2001 12(1):41-48.
21. Fuhrman B, Aviram M. Polyphenols and flavonoids protect LDL against atherogenic modifications. in *Handbook of Antioxidants Biochemical, Nutritional and Clinical Aspects.* 2nd Edition. Cadenas E, Packer L. Marcel Dekker. New York. 2001. 303.
22. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2002 76(3):560-568.
23. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ.* 1996 312(7029):478-481.
24. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992 339(8808):1523-1526.
25. McCullough ML, Peterson JJ, Patel R, Jacques PF, Shah R, Dwyer JT. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2012 95(2):454-464.
26. Cassidy A, O'Reilly ÉJ, Kay C, Sampson L, Franz M, Forman JP, Curhan G, Rimm EB. Habitual intake of flavonoid subclasses and incident hypertension in adults. *Am J Clin Nutr.* 2011 93(2):338-347.
27. Lajous M, Rossignol E, Fagherazzi G, Perquier F, Scalbert A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Flavonoid intake and incident hypertension in women. *Am J Clin Nutr.* 2016 103(4):1091-1098.
28. Gutiérrez-Venegas G. Flavonoids in the treatment of hypertension in geriatric patients. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018 56:94-101.
29. Langley P. Why a pomegranate? *BMJ.* 2000 321(7269):1153-1154.
30. Aviram M. Pomegranate juice as a major source for polyphenolic flavonoids and it is most potent antioxidant against LDL oxidation and atherosclerosis. in *Proceedings of the 11th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International, Monduzzi, S.p.A., ed., MEDIMOND, Paris, 2002, 523.*

31. Aviram M. Pomegranate juice polyphenols decreases oxidative stress, lowdensity lipoprotein atherogenic modifications and atherosclerosis. *Free Radic Res.* 2002 36:72-73
32. Aviram M, Dornfeld L, Kaplan M, Coleman R, Gaitini D, Nitecki S, Hofman A, Rosenblat M, Volkova N, Presser D, Attias J, Hayek T, Fuhrman B. Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases: studies in atherosclerotic mice and in humans. *Drugs Exp Clin Res.* 2002 28(2-3):49-62.
33. Cerdá B, Llorach R, Cerón JJ, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Evaluation of the bioavailability and metabolism in the rat of punicalagin, an antioxidant polyphenol from pomegranate juice. *Eur J Nutr.* 2003 42(1):18-28.
34. Cerdá B, Cerón JJ, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. *J Agric Food Chem.* 2003 51(11):3493-3501.
35. Seeram NP, Lee R, Heber D. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum L.*) juice. *Clin Chim Acta.* 2004 348(1-2):63-68.
36. Smith RE. Pomegranate: Botany, Postharvest Treatment, Biochemical Composition and Health Effects, 2014, Nova Science Pub Inc. New York.
37. Zarfeshany A, Asgary S, Javanmard SH. Potent health effects of pomegranate. *Adv Biomed Res.* 2014 3:100.
38. Pérez-Vicente A, Gil-Izquierdo A, García-Viguera C. In vitro gastrointestinal digestion study of pomegranate juice phenolic compounds, anthocyanins, and vitamin C. *J Agric Food Chem.* 2002 50(8):2308-2312.
39. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H, Hayek T. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr.* 2004 23(3):423-433.
40. Kitiyakara C, Wilcox CS. Antioxidants for hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998 7(5):531-538.
41. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Huang A, Frei B, Keaney JF Jr, Vita JA. Treatment of hypertension with ascorbic acid. *Lancet.* 1999 354(9195):2048-2049.
42. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis.* 2001 158(1):195-198.
43. Heftaman E, Bennett ST. Identification of estrone in pomegranate seeds. *Phytochemistry.* 1966 5:1337-1339.
44. Moneam NM, el Sharaky AS, Badreldin MM. Oestrogen content of pomegranate

1. seeds. *J Chromatogr.* 1988 438:438–442.
45. Sharaf A, Nigm SAR. The oestrogenic activity of pomegranate seed oil. *J Endocrinol.* 1964 29:91–92.
46. Stowe CB. The effects of pomegranate juice consumption on blood pressure and cardiovascular health. *Complement Ther Clin Pract.* 2011 17(2):113-115.
47. Tzulker R, Glazer I, Bar-Ilan I, Holland D, Aviram M, Amir R. Antioxidant activity, polyphenol content, and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. *J Agric Food Chem.* 2007 55(23):9559-9570.
48. Lin CC, Hsu YF, Lin TC. Effects of punicalagin and punicalin on carrageenan-induced inflammation in rats. *Am J Chin Med.* 1999 27(3-4):371-376.
49. Chen PS, Li JH, Liu TY, Lin TC. Folk medicine *Terminalia catappa* and its major tannin component, punicalagin, are effective against bleomycin-induced genotoxicity in Chinese hamster ovary cells. *Cancer Lett.* 2000 152(2):115-122.
50. Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D, Heber D. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2006 54(3):980-985.
51. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG, Heber D. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem.* 2005 16(6):360-367.
52. Kulkarni AP, Mahal HS, Kapoor S, Aradhya SM. In vitro studies on the binding, antioxidant, and cytotoxic actions of punicalagin. *J Agric Food Chem.* 2007 55(4):1491-1500.
53. Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol.* 1997 26(1):1-13.
54. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Jenkins AL, Connelly PW, Jones PJ, Vuksan V. The Garden of Eden-plant based diets, the genetic drive to conserve cholesterol and its implications for heart disease in the 21st century. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2003 136(1):141-151.
55. Bazzano LA, Serdula MK, Liu S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2003 5(6):492-499.
56. Srinath Reddy K, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr.* 2004 7(1A):167-186.
57. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, Burr ML, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R, Kuzma JW, Mann J, McPherson K. Mortality in vegetarians and

- nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 1999 70:516S-524S.
58. da Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res.* 2004 37(9):1275-1295.
 59. Maron DJ. Flavonoids for reduction of atherosclerotic risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2004 6(1):73-78.
 60. Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr.* 2005 81:268S-276S.
 61. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005 111(25):3481-3488.
 62. Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, Wold AB, Haffner K, Baugerød H, Andersen LF, Moskaug Ø, Jacobs DR Jr, Blomhoff R. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr.* 2002 132(3):461-471.
 63. Noda Y, Kaneyuki T, Mori A, Packer L. Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: delphinidin, cyanidin, and pelargonidin. *J Agric Food Chem.* 2002 50(1):166-1671.
 64. Loren DJ, Seeram NP, Schulman RN, Holtzman DM. Maternal dietary supplementation with pomegranate juice is neuroprotective in an animal model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Res.* 2005 57(6):858-864.
 65. Sweeney MI, Kalt W, MacKinnon SL, Ashby J, Gottschall-Pass KT. Feeding rats diets enriched in lowbush blueberries for six weeks decreases ischemia-induced brain damage. *Nutr Neurosci.* 2002 5(6):427-431.
 66. Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 2005 81:317S-325S.
 67. Pogribny IP, Rusyn I. Environmental toxicants, epigenetics, and cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2013 754:215-232.
 68. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 65(2):87-108.
 69. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 66(1):7-30.
 70. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004 7(1A):187-200.
 71. Barnard RJ. Prevention of Cancer Through Lifestyle Changes. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004 1(3): 233–239.

72. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*. 2003 3(10):768-780.
73. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod*. 2007 70(3):461-477.
74. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Müller MJ, Oberritter H, Schulze M, Stehle P, Watzl B. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr*. 2012 51(6):637-663.
75. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, Allen N. Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Br J Cancer*. 2003 88(5):689-694.
76. Gundgaard J, Nielsen JN, Olsen J, Sørensen J. Increased intake of fruit and vegetables: estimation of impact in terms of life expectancy and healthcare costs. *Public Health Nutr*. 2003 6(1):25-30.
77. Huang WY, Cai YZ, Zhang Y. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention. *Nutr Cancer*. 2010 62(1):1-20.
78. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxid Redox Signal*. 2008 10(3):475-510.
79. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008 25(9):2097-2116.
80. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006 71(10):1397-1421.
81. DiMarco-Crook C, Xiao H. Diet-based strategies for cancer chemoprevention: the role of combination regimens using dietary bioactive components. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2015 6:505-526.
82. Siddiqui IA, Sanna V, Ahmad N, Sechi M, Mukhtar H. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 1348(1):20-31.
83. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst*. 1997 89(24):1881-1886.
84. Afaq F. Natural agents: cellular and molecular mechanisms of photoprotection. *Arch Biochem Biophys*. 2011 508(2):144-151.
85. Afaq F, Katiyar SK. Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. *Mini Rev Med Chem*. 2011 11(14):1200-1215.

86. Afaq F, Malik A, Syed D, Maes D, Matsui M, Mukhtar H. Pomegranate Fruit Extract Modulates UV-B-mediated Phosphorylation of Mitogen-activated Protein Kinases and Activation of Nuclear Factor Kappa B in Normal Human Epidermal Keratinocytes. *Photochem Photobiol.* 2005 81(1):38-45.
87. Syed D, Malik A, Hadi N, Sarfaraz S, Afaq F, Mukhtar H. Photochemopreventive Effect of Pomegranate Fruit Extract on UVA-mediated Activation of Cellular Pathways in Normal Human Epidermal Keratinocytes. *Photochem Photobiol.* 2006 82(2):398-405.
88. Zaid M, Afaq F, Syed D, Dreher M, Mukhtar H. Inhibition of UVB-mediated Oxidative Stress and Markers of Photoaging in Immortalized HaCaT Keratinocytes by Pomegranate Polyphenol Extract POMx. *Photochem Photobiol.* 2007 83(4):882-888.
89. Baccarin T, Mitjans M, Ramos D, Lemos-Senna E, Vinardell M. Photoprotection by Punica granatum seed oil nanoemulsion entrapping polyphenol-rich ethyl acetate fraction against UVB-induced DNA damage in human keratinocyte (HaCaT) cell line. *J Photochem Photobiol B: Biology.* 2015 153:127-136.
90. Afaq F, Saleem M, Krueger C, Reed J, Mukhtar H. Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer.* 2005 113(3):423-433.
91. Ding M, Lu Y, Bowman L. Inhibition of AP-1 and Neoplastic Transformation by Fresh Apple Peel Extract. *J Biol Chem.* 2004 279(11):10670-10676.
92. Carter A, Knudtson K, Monick M, Hunninghake G. The p38 Mitogen-activated Protein Kinase is Required for NF- κ B-dependent Gene Expression. *J Biol Chem.* 1999 274(43):30858-30863.
93. Garg A, Aggarwal B. Nuclear transcription factor- κ B as a target for cancer drug development. *Leukemia.* 2002 16(6):1053-1068.
94. Pacheco-Palencia L, Noratto G, Hingorani L, Talcott S, Mertens-Talcott S. Protective Effects of Standardized Pomegranate (*Punica granatum* L.) Polyphenolic Extract in Ultraviolet-Irradiated Human Skin Fibroblasts. *J Agric Food Chem.* 2008 56(18):8434-8441.
95. Afaq F, Zaid M, Khan N, Dreher M, Mukhtar H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp Dermatol.* 2009 18(6):553-561.
96. Khan N, Syed D, Pal H, Mukhtar H, Afaq F. Pomegranate Fruit Extract Inhibits UVB-induced Inflammation and Proliferation by Modulating NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in Mouse Skin. *Photochem Photobiol.* 2012 88(5):1126-1134.
97. Afaq F, Zaid M, Khan N, Syed DN, Yun JM, Sarfaraz S, Suh Y, Mukhtar H. Inhibitory effect of oral feeding of pomegranate fruit extract on UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 hairless mice. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res.* 2008 49:1246.

98. Afaq F, Khan N, Syed D, Mukhtar H. Oral Feeding of Pomegranate Fruit Extract Inhibits Early Biomarkers of UVB Radiation-induced Carcinogenesis in SKH-1 Hairless Mouse Epidermis. *Photochem Photobiol.* 2010 86(6):1318-1326.
99. Hora J, Maydew E, Lansky E, Dwivedi C. Chemopreventive Effects of Pomegranate Seed Oil on Skin Tumor Development in CD1 Mice. *J Med Food.* 2003 6(3):157-161.
100. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: Prospective studies. *Adv Exp Med Biol.* 2008 630: 148–165.
101. Sturgeon S, Ronnenberg A. Pomegranate and breast cancer: possible mechanisms of prevention. *Nutr Rev.* 2010 68(2):122-128.
102. Bernstein L, Ross R. Endogenous Hormones and Breast Cancer Risk. *Epidemiol Rev.* 1993 15(1):48-65.
103. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ . Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control.* 1997 8:922–928.
104. Kim ND, Mehta R, Yu W, Neeman I, Livney T, Amichay A, Poirier D, Nicholls P, Kirby A, Jiang W, Mansel R, Ramachandran C, Rabi T, Kaplan B, Lansky E. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2002 71(3):203–217.
105. Adams L, Zhang Y, Seeram N, Heber D, Chen S. Pomegranate Ellagitannin-Derived Compounds Exhibit Antiproliferative and Antiaromatase Activity in Breast Cancer Cells in vitro. *Cancer Prev Res.* 2010 3(1):108-113.
106. Sreeja S, Santhosh Kumar TR, Lakshmi BS. Pomegranate extract demonstrate a selective estrogen receptor modulator profile in human tumor cell lines and in vivo models of estrogen deprivation. *J Nutr Biochem.* 2012 23(7):725-732.
107. Rocha A, Wang L, Penichet M, Martins-Green M. Pomegranate juice and specific components inhibit cell and molecular processes critical for metastasis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 136(3):647–658.
108. Grossmann ME, Mizuno NK, Schuster T, Cleary MP. Punicic acid is an omega-5 fatty acid capable of inhibiting breast cancer proliferation. *Int J Oncol.* 2010 36:421–426.
109. Dikmen M, Ozturk N, Ozturk Y. The antioxidant potency of *Punica granatum* L. Fruit peel reduces cell proliferation and induces apoptosis on breast cancer. *J Med Food.* 2011 14:1638–1646.
110. Costantini S, Rusolo F, de Vito V, Moccia S, Picariello G, Capone F, Guerriero E, Castello G, Volpe MG. Potential anti-inflammatory effects of the hydrophilic fraction of pomegranate (*Punica granatum* L.) seed oil on breast cancer cell lines. *Molecules.* 2014 19:8644–8660.

111. Shirode AB, Kovvuru P, Chittur SV, Henning SM, Heber D, Reliene R. Antiproliferative effects of pomegranate extraction MCF-7 breast cancer cells are associated with reduced DNA repair gene expression and induction of double strand breaks. *Mol Carcinog.* 2014 53:458–470.
112. Bishayee A, Mandal A, Bhattacharyya P, Bhatia D. Pomegranate exerts chemoprevention of experimentally induced mammary tumorigenesis by suppression of cell proliferation and induction of apoptosis. *Nutr Cancer.* 2016 68:120–130.
113. Murata Y, Tatsugami K, Yoshikawa M, Hamaguchi M, Yamada S, Hayakawa Y, Ueda K, Momosaki S, Sakamoto N. Predictive factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Int J Urol.* 2018 25(3):284-289.
114. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999 281(17):1591-1597.
115. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1968 40(1):43-68.
116. Yip I, Heber D, Aronson W. Nutrition and prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1999 26(2):403-411.
117. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer.* 1992 18(1):1-29.
118. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, Greenwood DC, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017 46(3):1029-1056.
119. Turati F, Rossi M, Pelucchi C, Levi F, La Vecchia C. Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *Br J Nutr.* 2015 113(2):102-110.
120. Qadir MI and Cheema BN. Phytoestrogens and Related Food Components in the Prevention of Cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017 27(2):99-112.
121. Middleton EJr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev.* 2000 52(4):673-751.
122. Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr.* 2001 21:381-406.
123. Chahar MK, Sharma N, Dobhal MP, Joshi YC. Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacogn Rev.* 2011 5(9):1-12.

124. Majewski G, Lubecka-Pietruszewska K, Kaufman-Szymczak A, Fabianowska-Majewska K. Anticarcinogenic capabilities of plant polyphenols: flavonoids and stilbene. *Pol J Public Health*. 2012 122(4):434-439.
125. Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG. Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Invest New Drugs*. 2005 23(2):121-122.
126. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, Lansky EP, Gommersall LM, Patel A, Mansel RE, Neeman I, Geldof AA, Campbell MJ. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* 2004 7(3):274-283.
127. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Mukhtar H. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 102(41):14813-14818.
128. Naiki-Ito A, Chewonarin T, Tang M, Pitchakarn P, Kuno T, Ogawa K, Asamoto M, Shirai T, Takahashi S. Ellagic acid, a component of pomegranate fruit juice, suppresses androgen-dependent prostate carcinogenesis via induction of apoptosis. *Prostate*. 2015 75:151–160.
129. Wang Y, Zhang S, Iqbal S, Chen Z, Wang X, Wang YA, Liu D, Bai K, Ritenour C, Kucuk O, Wu D. Pomegranate extract inhibits the bone metastatic growth of human prostate cancer cells and enhances the in vivo efficacy of docetaxel chemotherapy. *Prostate*. 2013 74: 497–508.
130. Tao Y, Pinzi V, Bourhis J, Deutsch E. Mechanisms of disease: Signaling of the insulin-like growth factor 1 receptor pathway—therapeutic perspectives in cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 4:591–602.
131. Adhami VM, Siddiqui IA, Syed DN, Lall RK, Mukhtar H. Oral infusion of pomegranate fruit extract inhibits prostate carcinogenesis in the TRAMP model. *Carcinogenesis*. 2012 33:644–651.
132. Koyama S, Cobb LJ, Mehta HH, Seeram NP, Heber D, Pantuck AJ, Cohen P. Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Growth Horm IGF Res*. 2010 20:55–62.
133. Rettig MB, Heber D, An J, Seeram NP, Rao JY, Liu H, Klatter T, Belldgrun A, Moro A, Henning SM, Mo D, Aronson WJ, Pantuck A. Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Mol Cancer Ther*. 2008 7:2662–2671.
134. Lee ST, Wu YL, Chien LH, Chen ST, Tzeng YK, Wu TF. Proteomic exploration of the impacts of pomegranate fruit juice on the global gene expression of prostate cancer cell. *Proteomics* 2012 12:3251–3262.

135. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Barnard RJ, Seeram N, Liker H, Wang H, Elashoff R, Heber D, Aviram M, Ignarro L, Belldegrun A. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 12:4018–4026.
136. Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, Gillespie BK, Sieber PR, Greengold RH, Stockton BR, Hertzman BL, Efros MD, Roper RP, Liker HR, Carducci MA. A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 16:50–55.
137. Hartman RE, Shah A, Fagan AM, Schwetye KE, Parsadian M, Schulman RN, Finn MB, Holtzman DM. Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2006 24(3):506-15.
138. Braidy N, Essa MM, Poljak A, Selvaraju S, Al-Adawi S, Manivasagam T, Arokiasamy JT, Ooi L, Sachdev P, Guillemin GJ. Consumption of pomegranates improves synaptic function in a transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Oncotarget.* 2016 7(40): 64589–64604.
139. Patel C, Dadhaniya P, Hingorani L, Soni MG. Safety assessment of pomegranate fruit extract: acute and subchronic toxicity studies. *Food Chem Toxicol.* 2008 46(8):2728-2735.
140. Meerts IA, Verspeek-Rip CM, Buskens CA, Keizer HG, Bassaganya-Riera J, Jouni ZE, van Huygevoort AH, van Otterdijk FM, van de Waart EJ. Toxicological evaluation of pomegranate seed oil. *Food Chem Toxicol.* 2009 47(6):1085-1092.
141. Heber D, Seeram NP, Wyatt H, Henning SM, Zhang Y, Ogden LG, Dreher M, Hill JO. Safety and antioxidant activity of a pomegranate ellagitannin-enriched polyphenol dietary supplement in overweight individuals with increased waist size. *J Agric Food Chem.* 2007 55(24):10050-10054.
142. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D, Fuhrman B. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr.* 2000 71(5):1062-1076.
143. Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, Kawano Y, Yamasaki K, Okumura M, Arimori K. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos.* 2007 35(2):302-305.
144. Hidaka M, Okumura M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, Setoguchi N, Arimori K. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos.* 2005 33(5):644-648.
145. Faria A, Monteiro R, Azevedo I, Calhau C. Pomegranate juice effects on cytochrome P450S expression: in vivo studies. *J Med Food.* 2007 10(4):643-649.

146. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, Thompson PD. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol.* 2006 98(5):705-706.
147. Petersen A, Kleinheinz A, Jappe U. Anaphylactic reactions to pomegranate: identification and characterization of eliciting IgE-reactive components. *Clin Transl Allergy.* 2011 1:88.
148. Torregrosa-García A, Ávila-Gandía V, Luque-Rubia AJ, Abellán-Ruiz MS, Querol-Calderón M, López-Román FJ. Pomegranate extract improves maximal performance of trained cyclists after an exhausting endurance trial: a randomised controlled trial. *Nutrients.* 2019 11(4):721.
149. Ammar A, Bailey SJ, Chtourou H, Trabelsi K, Turki M, Hökelmann A, Souissi N. Effects of pomegranate supplementation on exercise performance and post-exercise recovery in healthy adults: a systematic review. *Br J Nutr.* 2018 120(11):1201-1216.
150. Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi TM. Pomegranate extract inhibits the interleukin-1 β -induced activation of MKK-3, p38 α -MAPK and transcription factor RUNX-2 in human osteoarthritis chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2010 12(5):195.
151. Shukla M, Gupta K, Rasheed Z, Khan KA, Haqqi TM. Bioavailable constituents/metabolites of pomegranate (*Punica granatum* L) preferentially inhibit COX2 activity ex vivo and IL-1 β -induced PGE2 production in human chondrocytes in vitro. *J Inflamm (Lond).* 2008 5:9.
152. Pai MB, Prashant GM, Murlikrishna KS, Shivakumar KM, Chandu GN. Antifungal efficacy of *Punica granatum*, *Acacia nilotica*, *Cuminum cyminum* and *Foeniculum vulgare* on *Candida albicans*: an in vitro study. *Indian J Dent Res.* 2010 (3):334-336.
153. Bhadbhade SJ, Acharya AB, Rodrigues SV, Thakur SL. The antiplaque efficacy of pomegranate mouthrinse. *Quintessence Int.* 2011 (1):29-36.
154. Menezes SM, Cordeiro LN, Viana GS. *Punica granatum* (pomegranate) extract is active against dental plaque. *J Herb Pharmacother.* 2006 6(2):79-92.
155. Divyashree P, Ravi K. *Punica granatum*: A review on its potential role in treating periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol.* 2014 18(4): 428–432.
156. Türk G, Sönmez M, Aydın M, Yüce A, Gür S, Yüksel M, Aksu EH, Aksoy H. Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Clin Nutr.* 2008 27(2):289-296.
157. Pirbalouti AG, Azizi S, Koohpayeh A, Hamed B. Wound healing activity of *Malva sylvestris* and *Punica granatum* in alloxan-induced diabetic rats. *Acta Pol Pharm.* 2010 67(5):511-516.
158. Hayouni EA, Miled K, Boubaker S, Bellasfar Z, Abedrabba M, Iwaski H, Oku H, Matsui T, Limam F, Hamdi M. Hydroalcoholic extract based-ointment from *Punica granatum* L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds. *Phytomedicine.* 2011 18(11):976-984.