

BIOLOGICAL ACTIVITIES OF OLIVE OIL POLYPHENOLS

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΩΝ ΕΛΑΙΟΛΑΔΟΥ

**PROJECT INTERREG MED
'ARISTOIL'**

ATHENS JAN 2018

OLEOCANTHAL – ΕΛΑΙΟΚΑΝΘΑΛΗ

1. Alzheimer’s-associated A β oligomers show altered structure, immunoreactivity and synaptotoxicity with low doses of oleocanthal

This study of Pitt et al has focused on oleocanthal (OC), as a compound capable of altering the assembly state of soluble oligomers of amyloid- β 1-42 peptide (ADDL), which peptide is a neurotoxin that causes Alzheimer’s disease (AD). OC increased the immunoreactivity of soluble A β species, indicating changes in oligomer structure. Analysis of oligomers in the presence of OC showed an upward shift in molecular weight and a ladder-like distribution of SDS-stable ADDL subspecies. In comparison with control ADDLs, oligomers formed in the presence of OC (A β -OC) showed equivalent co-localization at synapses but exhibited greater immunofluorescence as a result of increased antibody recognition. The enhanced signal at synapses was not due to increased synaptic binding, as direct detection of fluorescently-labeled ADDLs showed an overall reduction in ADDL signal in the presence of OC. Decreased binding to synapses was accompanied by significantly less synaptic deterioration assayed by drebrin loss. Additionally, treatment with OC improved antibody clearance of ADDLs. These results indicate oleocanthal is capable of altering the oligomerization state of ADDLs while protecting neurons from the synaptopathological effects of ADDLs and suggest OC as a lead compound for development in AD therapeutics.

Τα Α β ολιγομερή που σχετίζονται με το Alzheimer δείχνουν αλλαγή στη δομή, την ανοσοδραστικότητα και την τοξικότητα των συνάψεων με χαμηλές δοσείς ελαιοκανθάλης

Αυτή η μελέτη από τους Pitt και τους συνεργάτες επικεντρώθηκε στην ελαιοκανθάλη, ως μια ουσία ικανή να αλλάζει την κατάσταση συνδεσιμότητας των ολιγομερών του β-αμυλοειδούς-β1-42 πεπτιδίου (ADDL), το οποίο πεπτίδιο είναι μια νευροτοξίνη που προκαλεί τη νόσο του Alzheimer(AD). Η ελαιοκανθάλη αύξησε την ανοσοδραστικότητα των διαλυτών Α β πλακών, υποδεικνύοντας αλλαγές στην δομή των ολιγομερών. Η ανάλυση των ολιγομερών παρουσία ελαιοκανθάλης έδειξε μια αύξηση του μοριακού βάρους και μια διαφορετική κατανομή των ADDL πλακών. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου των ADDL, τα ολιγομερή που σχηματίζονται παρουσία ελαιοκανθάλης (Α β -OC) δείχνουν παρόμοι συνεντοπισμό στις συνάψεις του εγκεφάλου, αλλά με μεγαλύτερο βαθμό έκθεσης ανοσοκφθορισμού, που είναι αποτέλεσμα της αυξημένης αναγνώρισης από τα αντισώματα. Το ενισχυμένο σήμα

στις συνάψεις δεν οφείλονται στην αυξημένη σύνδεση των συνάψεων, αφού απευθείας ανίχνευση των σημασμένων ADDL έδειξε μια ολική μείωση στο σήμα των ADDL παρουσία ελαιοκανθάλης. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν την ελαιοκανθάλη ως ικανή να αλλάζει τον ολιγομερισμό των ADDL, ενώ παράλληλα προστατεύει τους νευρώνες από τις παθολογικές δράσεις των ADDL στις συνάψεις με αποτέλεσμα την εν δυνάμει χρήση της ελαιοκανθάλης για την ανάπτυξη θεραπείας για τη νόσο του Alzheimer.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Χαμηλές δόσεις ελαιοκανθάλης αποδεικνύονται προστατευτικές έναντι της νόσου του Alzheimer

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ελαιοκανθάλη είναι μια ουσία που μπορεί να αλλάξει την σύνδεση των ολιγομερών του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (ADDL), που είναι μια νευροτοξίνη η οποία προκαλεί τη νόσο του Alzheimer. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν την ελαιοκανθάλη ως ικανή ουσία να προστατεύει τους νευρώνες από τις τοξικές δράσεις της νευροτοξίνης αυτής, με αποτέλεσμα την εν δυνάμει χρήση της ελαιοκανθάλης στην ανάπτυξη θεραπείας για τη νόσο του Alzheimer.

Η ελαιοκανθάλη, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, προστατεύει τους νευρώνες από τις αρνητικές επιδράσεις της νόσου Alzheimer με αποτέλεσμα την εν δυνάμει χρήση της στην ανάπτυξη θεραπείας της νόσου.

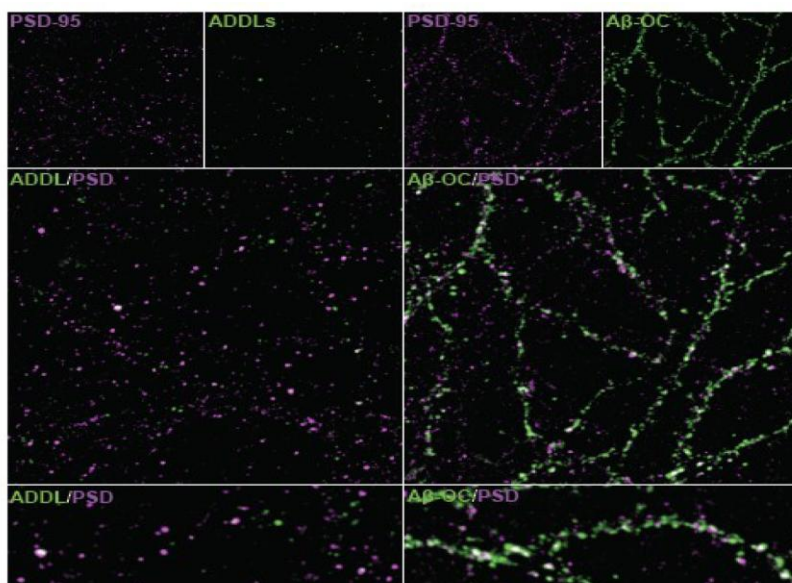


Figure. Specific binding of A β -OC to synapses shows greatly enhanced immunoreactivity compared to ADDLs PSD-95 (magenta) was used as a synaptic marker to determine if the pattern of binding was similar between ADDLs or A β -OC (both in green).

Pitt J et al, Toxicol Appl Pharmacol. 2009

2. Olive-Oil-Derived Oleocanthal Enhances β - Amyloid Clearance as a Potential Neuroprotective Mechanism against Alzheimer's Disease: In Vitro and in Vivo Studies

The mechanism by which oleocanthal exerts its neuroprotective effect is still incompletely understood. Abuznait et al with this study provide in vitro and in vivo evidence for the potential of oleocanthal to enhance A β clearance from the brain via up-regulation of P-glycoprotein (P-gp) and LDL lipoprotein receptor related protein-1 (LRP1), major A β transport proteins, at the blood-brain barrier (BBB). Results from in vitro and in vivo studies demonstrated similar and consistent pattern of oleocanthal in controlling A β levels. In cultured mice brain endothelial cells, oleocanthal treatment increased and LRP1 protein expression and activity. Studies showed that administration of oleocanthal to C57BL/6 wild-type mice resulted in A β clearance from the brain and increased the brain efflux index from 62.0 % for control mice to 79.9% for oleocanthal treated mice. Increased P-gp and LRP1 protein expression in the brain microvessels and inhibition studies confirmed the role of up-regulation of these proteins in enhancing A β clearance after oleocanthal treatment, which leads to A β degradation. In conclusion, these findings provide experimental support that potential reduced risk of AD associated with extra-virgin olive oil could be mediated by enhancement of A β clearance from the brain.

Η ελαιοκανθάλη που προέρχεται από το ελαιόλαδο ενισχύει την απομάκρυνση του β -Αμυλοειδούς ως ένας εν δυνάμει νευροπροστατευτικός μηχανισμός έναντι στη νόσο του Alzheimer: Μελέτες in vitro και in vivo

Ο μηχανισμός μέσω το οποίου η ελαιοκανθάλη παρέχει την νευροπροστατευτική της δράση δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Οι Abuznait και συνεργάτες, σε αυτή τη μελέτη, παρέχουν ενδείξεις in vitro και in vivo για την δυνατότητα της ελαιοκανθάλης να προάγει τον καθαρισμό του εγκεφάλου από τις Α β πλάκες, μέσω της ρύθμισης αύξησης της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και του LDL λιποπρωτεϊνικού σχετιζόμενου με την πρωτεΐνη 1 υποδοχέα (LRP1), των σημαντικότερων πρωτεϊνών μεταφοράς στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Τα αποτελέσματα από τις μελέτες έδειξαν παρόμοιο και σταθερό μοτίβο της ελαιοκανθάλης στον έλεγχο των

επιπέδων των Αβ πλακών. Σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων εγκεφάλου ποντικών η χορήγηση ελαιοκανθάλης αύξησε τα επίπεδα και τη δράση των πρωτεϊνών P-gr και LRP1. Μελέτες έδειξαν πως η χορήγηση ελαιοκανθάλης σε ποντίκια C57BL/6 άγριου τύπου είχε ως αποτέλεσμα τον καθαρισμό του εγκεφάλου από τις Αβ πλάκες και αύξησε το δείκτη απομάκρυνσης εγκεφάλου από 62% σε ποντίκια ελέγχου, σε 79.9% σε ποντίκια που χορηγήθηκε ελαιοκανθάλη. Η αυξημένη έκφραση των πρωτεϊνών P-gr και LRP1 στα μικροαγγεία του εγκεφάλου και οι μελέτες αναστολής επιβεβαίωσαν το ρόλο της θετικής ρύθμισης των πρωτεϊνών αυτών στην ενίσχυση της απομάκρυνσης των Αβ πλακών μετά τη χρήση ελαιοκανθάλης, γεγονός που οδηγεί αποδόμηση των Αβ πλακών. Συμπερασματικά, τα ευρήματα αυτά παρέχουν πειραματικές αποδείξεις πως ο μειωμένος κίνδυνος της νόσου του Alzheimer, που σχετίζεται με το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο βασίζεται στην ενίσχυση της απομάκρυνσης από τον εγκέφαλο των Αβ πλακών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χορήγηση ελαιοκανθάλης σε εγκεφαλικά κύτταρα ποντικών βοηθά στον καθαρισμό του εγκεφάλου από τις τοξικές πρωτεΐνες που προκαλούν την νόσο Alzheimer.

Σε αυτή τη μελέτη, ο Abuznaït και οι συνεργάτες του, μελετούν τη δυνατότητα της ελαιοκανθάλης να προάγει την απομάκρυνση από τον εγκέφαλο τοξικών πρωτεϊνών, που ονομάζονται Αβ πλάκες και σχετίζονται με την νόσο Alzheimer. Η χορήγηση ελαιοκανθάλης σε εγκεφαλικά κύτταρα ποντικών οδήγησε σε αύξηση της δράσης ειδικών πρωτεϊνών που ελέγχουν την μεταφορά ουσιών από και προς τον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα τον καθαρισμό του από τις Αβ πλάκες.

Η χορήγηση ελαιοκανθάλης σε εγκεφαλικά κύτταρα ποντικών βοηθά στον καθαρισμό του εγκεφάλου από τις τοξικές πρωτεΐνες που προκαλούν την νόσο Alzheimer.

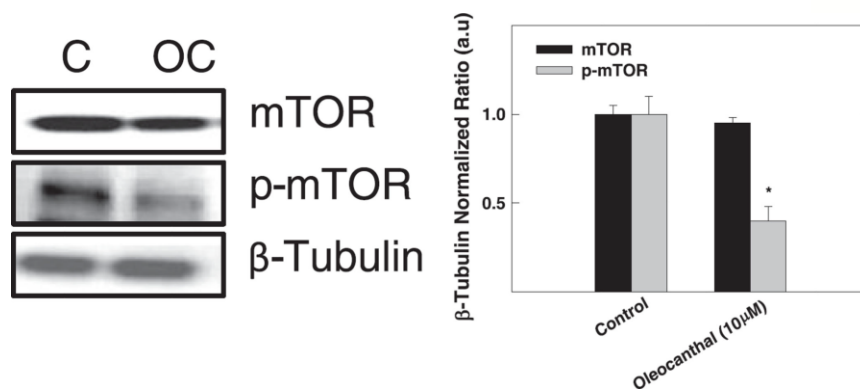


Figure 5. Effects of oleocanthal treatment on the levels of mTOR proteins in the human breast cancer cell line, MDA-MB-231.

Abuznait et al, *ACS Chem. Neurosci.* 2013

3. Modulation of tau protein fibrillization by oleocanthal

Oleocanthal is capable of altering the fibrillization of tau protein, which is one of the key factors at the basis of neurodegenerative diseases, and of covalently reacting with lysine amino groups of the tau fragment K18 in an unspecific fashion. In the present study, Monti et al investigated the recognition process and the reaction profile between oleocanthal and the wild-type tau protein. As a result, oleocanthal has been found to interact with tau441, inducing stable conformational modifications of the protein secondary structure and also interfering with tau aggregation. These findings provide experimental support for the potential reduced risk of AD and related neurodegenerative diseases associated with olive oil consumption and may offer a new chemical scaffold for the development of AD modulating agents.

Η ελαιοκανθάλη έχει τη δυνατότητα να αλλάζει το σχηματισμό ινιδίων της T πρωτεΐνης, η οποία είναι ένας παράγοντας-κλειδί στη δημιουργία νευροεκφυλιστικών νόσων, και στο να αντιδρά ομοιοπολικά με αμινομάδες λυσίνης του κομματιού K18 της T πρωτεΐνης, χωρίς συγκεκριμένο τρόπο. Σε αυτή τη μελέτη οι Monti και συνεργάτες ερεύνησαν την διαδικασία αναγνώρισης και το προφίλ της αντίδρασης ανάμεσα στην ελαιοκανθάλη και τον άγριο τύπο της T πρωτεΐνης. Ως αποτέλεσμα αυτής της μελέτης, η ελαιοκανθάλη βρέθηκε να αλληλεπιδρά με το αμινοξύ T441, προάγοντας τροποποιήσεις σταθερής διαμόρφωσης της δευτεροταγούς δομής της πρωτεΐνης και την αλληλεπίδραση με το σύνολο της T πρωτεΐνης. Αυτά τα ευρήματα παρέχουν πειραματικές ενδείξεις για την δυναμική μείωση του κινδύνου της νόσου Alzheimer και άλλων σχετικών νευροεκφυλιστικών νοσημάτων που σχετίζονται με την πρόσληψη ελαιολάδου και μπορούν να προσφέρουν ένα νέο χημικό πρότυπο για την ανάπτυξη φαρμάκων που ρυθμίζουν τη νόσο.

Monti et al, J. Nat. Prod. 2012

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιοκανθάλη τροποποιεί μια ειδική πρωτεΐνη που σχετίζεται με την νόσο Alzheimer

Η ελαιοκανθάλη αντιδρά με την T πρωτεΐνη, μια πρωτεΐνη του εγκεφάλου που σχετίζεται με τη νόσο του Alzheimer. Ειδικότερα, η ελαιοκανθάλη προκαλεί αλλαγή της δομής της συγκεκριμένης πρωτεΐνης και έτσι παρεμποδίζει τον σχηματισμό ινιδίων, που είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη δημιουργία νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως η νόσος του Alzheimer.

Η ελαιοκανθάλη τροποποιεί μια ειδική πρωτεΐνη του εγκεφάλου που σχετίζεται με τη δημιουργία της νόσου Alzheimer.

4. Inhibition of tau fibrillization by oleocanthal via reaction with the amino groups of tau

In Alzheimer's disease and related tauopathies, tau fibrillizes and aggregates into neurofibrillary tangles. Unpublished data of Li et al indicate an inhibitory effect of oleocanthal on A β fibrillization, so I was reasoned that oleocanthal might inhibit tau fibrillization as well. Herein it is demonstrated that oleocanthal abrogates fibrillization of tau by locking tau into the naturally unfolded state. Using PHF6 peptide consisting of the amino acid residues VQIVYK, a hexapeptide within the third repeat of tau that is essential for fibrillization, it was shown that oleocanthal forms an adduct with the lysine via initial Schiff base formation. Structure and function studies demonstrate that the two aldehyde groups of oleocanthal are required for the inhibitory activity. These two aldehyde groups show certain specificity when titrated with free lysine and oleocanthal does not significantly affect the normal function of tau. These findings provide a potential scheme for the development of novel therapies for neurodegenerative tauopathies.

Αναστολή του σχηματισμού ινιδίων της T πρωτεΐνης από την ελαιοκανθάλη μέσω αντίδρασης με της αμινομάδες της T πρωτεΐνης

Στην νόσο του AD και σε σχετικές ασθένειες που σχετίζονται με την T πρωτεΐνη, η πρωτεΐνη T σχηματίζει ινδικές αλλοιώσεις και συγκεντρώνεται σε νευροϊνιδιακά πλέγματα. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η ελαιοκανθάλη μπορεί να εμποδίσει την ινδική αλλοίωση της T πρωτεΐνης κλειδώνοντας την στη φυσική της ανοιχτή μορφή. Χρησιμοποιώντας ένα πεπτίδιο το PHF6 το οποίο αποτελείται από αμινοξέα VQIVYK,

εξαπεπτίδιο εντός της τρίτης επανάληψης της T πρωτεΐνης που θεωρείται υπεύθυνο για την ινδική αλλοίωση, βρέθηκε ότι η ελαιοκανθάλη σχηματίζει προϊόν προσθήκης με τη λυσίνη μέσω σχηματισμού βάσης Schiff. Δομικές και λειτουργικές μελέτες έδειξαν ότι οι δυο αλδεϋδικές ομάδες της ελαιοκανθάλης είναι απαραίτητες για την δράση παρεμπόδισης. Αυτές οι δυο αλδεϋδικές ομάδες έδειξαν συγκεκριμένη εξειδίκευση σύνδεσης με την ελεύθερη λυσίνη ενώ η ελαιοκανθάλη δεν επηρέασε σημαντικά την ομαλή λειτουργία της T πρωτεΐνης. Τα ευρήματα αυτά έδειξαν ένα πιθανό σχήμα για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για την αντιμετώπιση νευροεκφυλιστικών νόσων που οφείλονται στην T πρωτεΐνη.

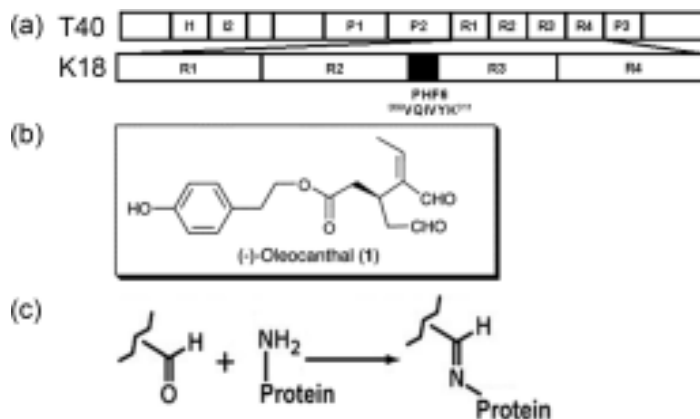


Figure: Human tau constructs, structure of oleocanthal and Schiff base reaction between oleocanthal and lysine side chain.

Li et al, J. Neurochem. 2009

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιοκανθάλη αποτελεί πιθανή μελλοντική θεραπεία της νόσου Alzheimer

Η αλλοίωση της πρωτεΐνης T είναι ένας από τους παράγοντες που προκαλούν την νόσο Alzheimer. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι η ελαιοκανθάλη μπορεί να εμποδίσει αυτή την αλλοίωση της πρωτεΐνης διατηρώντας την φυσική της μορφή. Επιπλέον μελέτες έδειξαν πως η ελαιοκανθάλη, λόγω της δομής της, οδηγεί στην παρεμπόδιση αυτή, χωρίς να επηρεάσει σημαντικά την φυσιολογική λειτουργία της T πρωτεΐνης. Τα ευρήματα αυτά οδηγούν σε μια πιθανή ανάπτυξη νέων θεραπειών για την αντιμετώπιση νόσων όπως της νόσου Alzheimer.

Η ελαιοκανθάλη αποτελεί πιθανή μελλοντική θεραπεία της νόσου Alzheimer καθώς εμποδίζει την αλλοίωση μιας ειδικής πρωτεΐνης που σχετίζεται με την ανάπτυξη της νόσου.

5. Oleocanthal Enhances Amyloid- β Clearance from the Brains of TgSwDI Mice and in Vitro across a Human Blood-Brain Barrier Model

In the current study, Hisham et al investigated the effect of oleocanthal on pathological hallmarks of Alzheimer's disease in TgSwDI, an animal model of AD. Mice treatment for 4 weeks with oleocanthal significantly decreased amyloid load in the hippocampal parenchyma and microvessels. This reduction was associated with enhanced cerebral clearance of A β across the blood-brain barrier (BBB). Further mechanistic studies demonstrated oleocanthal to increase the expression of important amyloid clearance proteins at the BBB including Pglycoprotein and LRP1, and to activate the ApoE-dependent amyloid clearance pathway in the mice brains. The anti-inflammatory effect of oleocanthal in the brains of these mice was also obvious where it was able to reduce astrocytes activation and IL-1 β levels. Finally, we Hisham et al could recapitulate the observed protective effect of oleocanthal in an in vitro human-based model, which could argue against species difference in response to oleocanthal. In conclusion, findings from in vivo and in vitro studies provide further support for the protective effect of oleocanthal against the progression of AD.

Η ελαιοκανθάλη ενισχύει την απομάκρυνση του β -αμυλοειδούς από τους εγκεφάλους της TgSwDI σειράς ποντικών και in vitro σε ένα μοντέλο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού του ανθρώπου

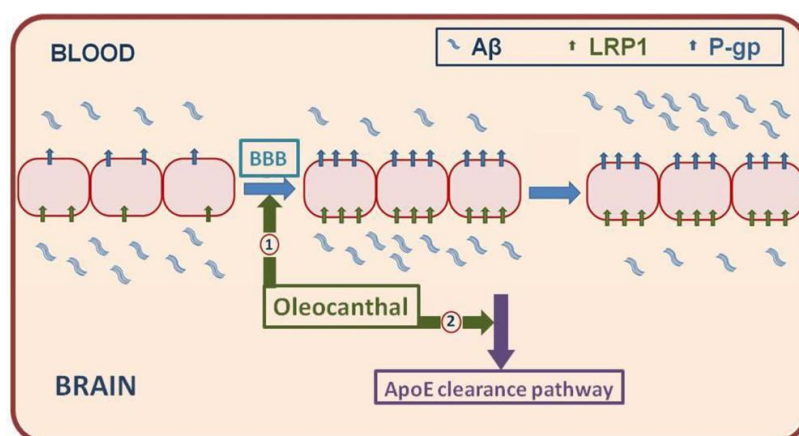
Στην παρούσα μελέτη ο Hisham et al. Μελέτησαν την επίδραση της ελαιοκανθάλης σε παθολογικά σημεία της νόσου AD σε TgSwDI ποντίκια με νόσο AD. Η θεραπεία 4 εβδομάδων με ελαιοκανθάλη έδειξε σημαντική μείωση της εναπόθεσης αμυλοειδούς στο παρέγχυμα του ιππόκαμπου και τα μικροσωμάτια. Αυτή η μείωση συσχετίστηκε με αυξημένη εγκεφαλική κάθαρση του A β διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB). Περαιτέρω μελέτες του μηχανισμού έδειξαν ότι η ελαιοκανθάλη προκαλεί αύξηση της έκφρασης σημαντικών πρωτεϊνών κάθαρσης αμυλοειδούς στο BBB συμπεριλαμβανομένης της P-γλυκοπρωτεΐνης και LRP1 και την ενεργοποίηση της οδού απομάκρυνσης -εξαρτώμενης από ApoE-αμυλοειδούς στους εγκεφάλους ποντικών. Η μελέτη των Hisham et al ανακεφαλαίωσε την προστατευτική δράση της ελαιοκανθάλης σε in vitro ανθρώπινο μοντέλο που θα μπορούσε να υποστηρίξει την διαφορετική απόκριση των ειδών στην ελαιοκανθάλη. Συμπερασματικά, τα ευρήματα από τις in vivo και in vitro μελέτες παρέχουν περαιτέρω υποστήριξη για την προστατευτική επίδραση της ελαιοκανθάλης κατά της εξέλιξης της AD.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πιθανός μηχανισμός δράσης της ελαιοκανθάλης έναντι της νόσου Alzheimer

Στην παρούσα μελέτη μελετήθηκε η επίδραση της ελαιοκανθάλης σε ποντίκια με Alzheimer. Η χορήγηση ελαιοκανθάλης οδήγησε σε μείωση της εναπόθεσης, στον εγκέφαλο, κάποιων ειδικών πρωτεϊνών που ονομάζονται αμυλοειδείς και σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση της νόσου. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι αυτό επιτυγχάνεται με αύξηση της απομάκρυνσης του αμυλοειδούς από τον εγκέφαλο.

Η ελαιοκανθάλη φαίνεται να δρά έναντι της νόσου Alzheimer, εμποδίζοντας την εναπόθεση στον εγκέφαλο ποντικών, των ειδικών πρωτεΐνων που ονομάζονται αμυλοειδείς.



Hisham et al, ACS Chem. Neurosci. 2015

6. Oleocanthal-rich extra virgin olive oil demonstrates acute anti-platelet effects in healthy men in a randomized trial

The phenolic profiles of extra virgin olive oils (EVOOs) may influence their cardiovascular benefits. In a randomized crossover of acute EVOO intake on platelet function, participants (n = 9) consumed 40 mL of EVOO weekly. EVOOs were matched for total phenolic content and were either tyrosol-poor with 1:2 oleacein/oleocanthal (D2i0.5), or 2:1 oleacein/oleocanthal (D2i2), or predominantly tyrosol (D2i0). Ibuprofen provided a platelet inhibition control. Blood was collected pre- and 2 h post-EVOO intake. D2i0.5 and D2i2 reduced 1 mg/mL collagen-stimulated maximum platelet aggregation (Pmax), with effects best correlated to

oleocanthal intake ($R = 0.56$, $P = 0.002$). Total phenolic intake was independently correlated to eicosanoid production inhibition, suggesting that cyclooxygenase blockade was not responsible for the P_{max} inhibition. Five participants exhibited $>25\%$ ΔP_{max} declines with D2i0.5 and D2i2 intake and plasma metabolomic profiles discriminated subjects by oil responsiveness. Platelet responses to acute EVOO intake are associated with oil phenolic composition and may be influenced by diet.

Το ελαιόλαδο πλούσιο σε ελαιοκανθάλη επιδικνύει οξεία αντι-θρομβωτικές δράσεις σε υγιείς άνδρες σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη

Τα φαινολικά προφίλ των εξαιρετικά παρθένων ελαιολάδων (EVOOs) μπορεί να επηρεάσουν τα καρδιαγγειακά οφέλη τους. Σε μια τυχαιοποιημένη διασταυρωμένη μελέτη της οξείας πρόσληψης EVOO στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, οι συμμετέχοντες ($n = 9$) κατανάλωναν 40 mL EVOO εβδομαδιαίως. Τα EVOOs κατατάχθηκαν για το ολικό φαινολικό τους περιεχόμενο σε φτωχά σε τυροσόλη με 1:2 ελαιασίνη/ελαιοκανθάλη (D2i0.5) ή 2:1 ελαιασίνη/ελαιοκανθάλη (D2i2), ή κυρίως τυροσόλης (D2i0). Η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιήθηκε ως κοντρόλ. Η συλλογή του αίματος έγινε πριν και 2 ώρες μετά τη λήψη EVOO. Οι D2i0.5 και D2i2 μείωσαν τη μέγιστη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων (P_{max}) που διεγείρεται με κολλαγόνο (P_{max}) 1 mg / mL, με αποτελέσματα που συσχετίζονται καλύτερα με την πρόσληψη ελαιοκανθάλης ($R = 0.56$, $P = 0.002$). Η συνολική φαινολική πρόσληψη συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την αναστολή της παραγωγής εικοσανοειδών, υποδηλώνοντας ότι ο αποκλεισμός της κυκλοοξυγενάσης δεν ήταν υπεύθυνος για την αναστολή της P_{max} . Οι πέντε συμμετέχοντες έδειξαν μείωση $>25\%$ ΔP_{max} με την πρόσληψη D2i0.5 και D2i2 και τα προφίλ των μεταβολιτών του πλάσματος κατηγοριοποίησαν τους εθελοντές ανάλογα με την απόκριση στο ελαιόλαδο. Οι αποκρίσεις των αιμοπεταλίων στην οξεία λήψη EVOO συνδέονται με τη φαινολική σύσταση ελαιολάδου και μπορεί να επηρεάζονται από τη διατροφή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ελαιόλαδα πλούσια σε ελαιοκανθάλη βοηθούν στην μείωση των θρομβώσεων

Η περιεκτικότητα των ελαιολάδων σε φαινόλες, μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τα καρδιαγγειακά οφέλη τους. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε μελέτη όπου οι συμμετέχοντες κατανάλωναν 40 ml εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου, με γνωστό ποσοστό φαινολών, ώστε να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα στην

λειτουργία των αιμοπεταλίων, συστατικών του αίματος που σχετίζονται με την πήξη του. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν συγκρίθηκαν με τη δράση της ιβουπροφαίνης, που είναι μια ισχυρή αντιφλεγμονώδης ουσία. Από την μελέτη αυτή φάνηκε ότι τα ελαιόλαδα που ήταν πλούσια σε ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη προκάλεσαν αξιόλογη μείωση στη μέγιστη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων (μείωση μεγαλύτερη από 25%), που αποτελεί κύρια αιτία για τη δημιουργία θρομβώσεων στον ανθρώπινο οργανισμό, με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι σημαντικότερο ρόλο παίζει η πρόσληψη ελαιοκανθάλης. Τέλος, φαίνεται ότι αυτή η δράση των ουσιών αυτών είναι ανεξάρτητη από την αντιφλεγμονώδη δράση τους και αποδεικνύεται ότι το χημικό προφίλ των ελαιολάδων επηρεάζει άμεσα το καρδιαγγειακό σύστημα.

Μελέτη που έγινε σε ανθρώπους έδειξε ότι τα ελαιόλαδα πλούσια σε ελαιοκανθάλη και ελαιασίνη βοηθούν στην μείωση των θρομβώσεων, καθώς προκαλούν μείωση της συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων.

D2i, oleocanthal/oleacein ratio for an extra virgin olive oil, D2i0, extra virgin olive oil with undetectable oleocanthal and oleacein, D2i0.5, extra virgin olive oil with 1:2 oleacein/oleocanthal D2i2, extra virgin olive oil with 2:1 oleacein/oleocanthal

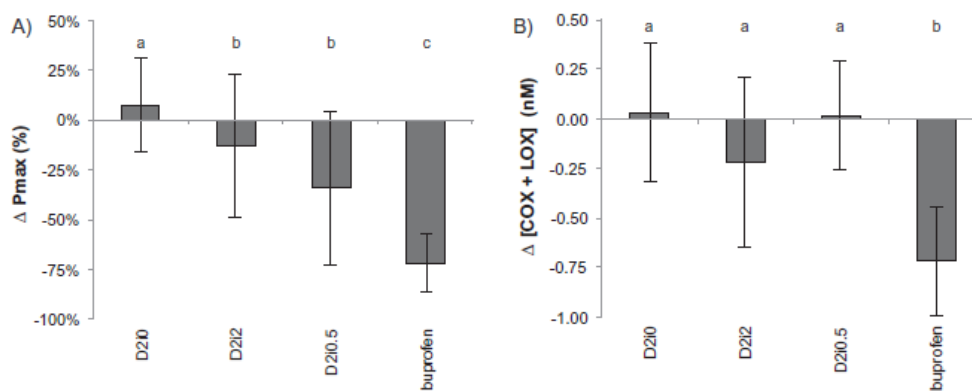


Fig. 1. Effects of tested EVOOs on (A) maximum platelet aggregation and (B) oxylipins associated with platelet function in healthy male subjects. D2i2, D2i0.5 and Ibuprofen all decreased maximum platelet aggregation compared to D2i0, and Ibuprofen decreased oxylipin concentrations compared to all oils. Data shown are presented as means (n = 9) with their standard deviations. Data points with unlike letters were significantly different at $P < 0.05$ (repeated measures ANOVA).

Karan Agrawal et al., *Journal of Functional Foods* 36 (2017) 84–93

7. Phytochemistry: ibuprofen like activity in extra virgin olive oil.

Newly pressed extra virgin olive oil contains oleocanthal a compound whose pungency induces a strong stinging sensation in the throat, not unlike that caused by

solutions of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. In the study of Beauchamp et al., 2005, this similar perception seems to be an indicator of a shared pharmacological activity, with oleocanthal acting as a natural anti-inflammatory compound that has a potency and profile strikingly similar to that of ibuprofen. Although structurally dissimilar, both these molecules inhibit the same cyclooxygenase enzymes in the prostaglandin biosynthesis pathway. Both enantiomers of oleocanthal, exhibited a dose-dependent inhibition of COX-1 and COX-2 activities, with no effect on lipoxygenase activity, much as observed with ibuprofen.

Φυτοχημεία: δράση του ελαιολάδου παρόμοια της ιβουπροφαίνης

Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο που μόλις έχει παραχθεί περιέχει ελαιοκανθάλη, μια ένωση η οποία προκαλεί έντονη αίσθηση τσιμπήματος στο λαιμό, όχι αντίθετη με εκείνη που προκαλείται από τα διαλύματα του μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ιβουπροφαίνης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η παρόμοια αυτή αίσθηση φαίνεται να είναι ένας δείκτης κοινής φαρμακολογικής δράσης, με την ελαιοκανθάλη να δρα ως φυσική αντιφλεγμονώδης ένωση που έχει ισχύ και προφίλ εντυπωσιακά παρόμοια με εκείνη της ιβουπροφαίνης. Αν και δομικά διαφορετικές ενώσεις, και τα δυο αυτά μόρια αναστέλλουν τα ίδια ένζυμα της κυκλοοξυγενάσης ως προς την βιοσύνθεση της προσταγλανδίνης. Και τα δύο εναντιομερή της ελαιοκανθάλης παρουσίασαν δόσοεξαρτώμενη αναστολή της δράσης των COX-1 και COX-2, χωρίς επίδραση στη δραστικότητα του ενζύμου της λιποξυγενάσης, όπως παρατηρήθηκε με την ιβουπροφαίνη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιφλεγμονώδης δράση του ελαιολάδου παρόμοια της ιβουπροφαίνης

Το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο που μόλις έχει παραχθεί περιέχει ελαιοκανθάλη, μια ένωση η οποία προκαλεί έντονη αίσθηση τσιμπήματος στο λαιμό, παρόμοια αίσθηση με αυτή που υπάρχει και από την πρόσληψη ιβουπροφαίνης, ενός ισχυρού αντιφλεγμονώδους φαρμάκου. Σύμφωνα με την συγκεκριμένη μελέτη, η ελαιοκανθάλη αναστέλλει κάποια ένζυμα που σχετίζονται με τη φλεγμονή, εμφανίζοντας μάλιστα δράση αντίστοιχη της ιβουπροφαίνης, παρότι χημικά έχουν πολλές διαφορές.

Η ελαιοκανθάλη εμφανίζει παρόμοια αντιφλεγμονώδη δράση με αυτή της ιβουπροφαίνης, ενός ισχυρού αντιφλεγμονώδους φαρμάκου, παρ'ότι χημικά διαφέρουν πολύ.

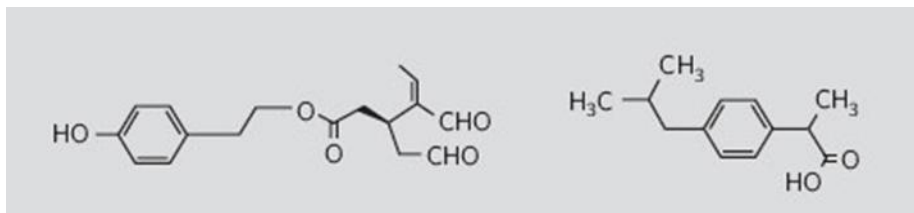


FIGURE. Structures of (-) oleocanthal (left) and the anti-inflammatory drug ibuprofen (right) (Nature 2005 Sep 1; 437(7055):456).

Beauchamp GK et al, Nature. 2005 Sep 1; 437(7055):456.

8. (-) Oleocanthal as a cMet inhibitor for the control of metastatic breast and prostate cancers

(-) Oleocanthal is a naturally occurring minor secoiridoid isolated from extra virgin olive oil, which showed potent anti-inflammatory activity. In the study of Enagar et al, Computer Assisted Molecular Design (CAMD) identified oleocanthal as a potential virtual cMet inhibitor hit. In this study oleocanthal inhibited the proliferation, migration, and invasion of the epithelial human breast and prostate cancer cell lines with an IC₅₀ of 4.47μM. Moreover, oleocanthal inhibited the phosphorylation of cMet kinase in vitro, with an IC₅₀ value of 4.8μM. These results show that oleocanthal and EVOO can have potential therapeutic use for the control of cMet-dependent malignancies.

Η ελαιοκανθάλη ως αναστολέας της πρωτεΐνης cMet για τον έλεγχο των μεταστατικών καρκίνων του μαστού και του προστάτη

Η ελαιοκανθάλη είναι ένα φυσικό ελάσσων σεκοϊριδοειδές που απομονώνεται από το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο και το οποίο παρουσιάζει έντονη αντιφλεγμονώδη δράση. Στη μελέτη του Enagar και της ομάδας του, ένα πρόγραμμα σχεδιασμού μορίων, το CAMD, αναγνώρισε την ελαιοκανθάλη ως έναν πιθανό αναστολέα του μορίου cMet. Η ελαιοκανθάλη αναστέλλει κατά το ήμισυ τον πολλαπλασιασμό, την μετανάστευση και την διεισδυτικότητα των επιθηλιακών κυττάρων του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του προστάτη σε κυτταρικές σειρές σε συγκέντρωση 4,47μM. Επιπλέον η ελαιοκανθάλη αναστέλλει κατά το ήμισυ

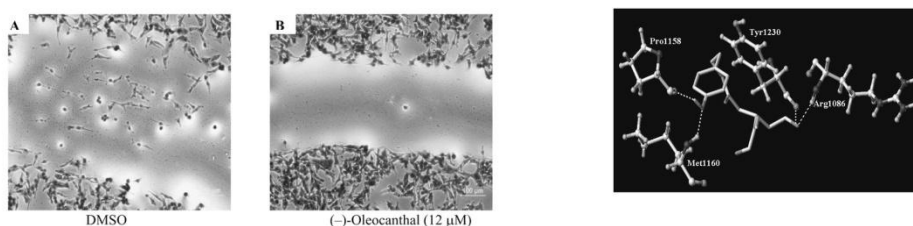
τη φωσφορυλίωση της cMet κινάσης σε συγκέντρωση 4,8μΜ. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως η ελαιοκανθάλη και το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο έχουν ένα δυναμικό θεραπευτικό ρόλο στις κακοήθειες που προκαλεί η cMet.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ρόλος της ελαιοκανθάλης στον καρκίνο του μαστού και του προστάτη

Η ελαιοκανθάλη είναι ένα συστατικό των εξαιρετικά παρθένων ελαιόλαδων με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση. Στην μελέτη του Enagar και της ομάδας του, φάνηκε ότι η ελαιοκανθάλη, σε κυτταρικό επίπεδο, εμποδίζει την ανάπτυξη και την τάση για μετάσταση καρκινικών κυττάρων του μαστού ή του προστάτη. Ακόμη και σε μικρές ποσότητες η ελαιοκανθάλη και κατ'επέκταση το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο έχουν ένα δυναμικό θεραπευτικό ρόλο στον καρκίνο του μαστού και του προστάτη.

Η ελαιοκανθάλη, σε κυτταρικό επίπεδο, εμποδίζει την ανάπτυξη και την τάση για μετάσταση των καρκινικών κυττάρων του μαστού ή του προστάτη.



Elnagar AY et al, Planta Med. 2011 Jul;77(10):10139.

9. (-)-Oleocanthal inhibits growth and metastasis by blocking activation of STAT3 in human hepatocellular carcinoma

In the present study was explored by Pei et al, the anti-cancer capacity of oleocanthal in human hepatocellular carcinoma (HCC). Oleocanthal inhibited proliferation and cell cycle progression and induced apoptosis in HCC cells *in vitro* and suppressed tumor growth in an orthotopic HCC model. Oleocanthal also inhibited HCC cell migration and invasion *in vitro* and impeded HCC metastasis in an *in vivo* lung metastasis model. Oleocanthal acted by inhibiting epithelial-mesenchymal transition (EMT) through downregulation Twist, a protein which is a

direct target of the transcription factor STAT3. Oleocanthal also reduced STAT3 nuclear translocation and DNA binding activity, ultimately downregulating its downstream effectors, including the cell cycle protein Cyclin D1, the anti-apoptotic proteins Bcl-2 and survivin, and the invasion-related protein MMP2. Overexpression of constitutively active STAT3 partly reversed the anticancer effects of oleocanthal, which inhibited STAT3 activation by decreasing the activities of JAK1 and JAK2 and increasing the activity of SHP-1. These data suggest that oleocanthal may be a promising candidate for HCC treatment.

Η ελαιοκανθάλη αναστέλει την ανάπτυξη και τη μετάσταση στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα στον άνθρωπο εμποδίζοντας την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης STAT3

Στη συγκεκριμένη μελέτη ο Ρεϊ και οι συνεργάτες του, μελέτησαν την αντικαρκινική ιδιότητα της ελαιοκανθάλης σε ανθρώπινα ηπατικά καρκινικά κύτταρα. Η ελαιοκανθάλη ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό και την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και προήγαγε την απόπτωση στα ηπατικά καρκινικά κύτταρα *in vitro* και μείωσε την ανάπτυξη του όγκου των κυττάρων αυτών. Επίσης, ανέστειλε την μετανάστευση και την διείσδυση των ηπατικών καρκινικών κυττάρων *in vitro* και παρεμπόδισε τη μετάσταση σε ένα *in vivo* μοντέλο πνευμονικής μετάστασης. Η ελαιοκανθάλη έδρασε αναστέλλοντας την μεταφορά μεταξύ επιθηλίου-μεσεγχύματος, μέσω καταστολής της Twist, μιας πρωτεΐνης η οποία είναι ο άμεσος στόχος του μεταγραφικού παράγοντα STAT3. Η ελαιοκανθάλη, επιπλέον, μείωσε την πυρηνική μετατόπιση και την δράση σύνδεσης στο DNA της STAT3, απορυθμίζοντας τους τελεστές της, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης κυκλίνης D1, των αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2 και survivin και την πρωτεΐνη MMP2 που σχετίζεται με την διείσδυση. Η υπερέκφραση της ενεργής STAT3 εν μέρει αναιρεί όλη την αντικαρκινική δράση της ελαιοκανθάλης, η οποία αναστέλλει την STAT3 με την μείωση της δράσης των πρωτεϊνών JAK1 και JAK2 και αυξάνοντας τη δράση της πρωτεΐνης SHP-1.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αντικαρκινικές ιδιότητες της ελαιοκανθάλης

Στη μελέτη των Ρεϊ και των συνεργατών του, μελετήθηκε η αντικαρκινική δράση της ελαιοκανθάλης σε ανθρώπινα ηπατικά καρκινικά κύτταρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ελαιοκανθάλη μείωσε τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, ανέστειλε την ανάπτυξη του όγκου και ταυτόχρονα προκάλεσε τον θάνατο πολλών καρκινικών κυττάρων. Επίσης, σε πείραμα που πραγματοποιήθηκε για τον έλεγχο της δράσης της ουσίας στην μετάσταση των καρκινικών κυττάρων φάνηκε ότι η

ελαιοκανθάλη παρεμπόδισε την μετάστασή τους σε πνευμονικά κύτταρα. Τα αποτελέσματα αυτά, αποτελούν ελπίδα για την χρήση αυτών των αντικαρκινικών ιδιοτήτων της ουσίας όχι μόνο σε κυτταρικό επίπεδο αλλά και στον άνθρωπο.

Η ελαιοκανθάλη εμφανίζει έντονες αντικαρκινικές ιδιότητες σε ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα, καθώς μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, ανέστειλλε την ανάπτυξη του όγκου και ταυτόχρονα προκαλεί τον θάνατο πολλών καρκινικών κυττάρων.

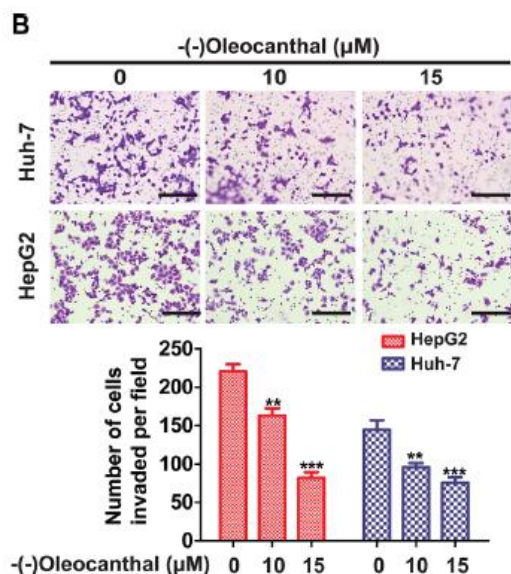


Figure: (-)-Oleocanthal inhibits migration and invasion abilities of HCC in vitro and in vivo. (B) Representative images of invasion assay for Huh-7 and HepG2 cells after the pre-treatment with increasing doses of (-)-oleocanthal for 24 h (top panel). The number of invaded cells was counted (bottom panel). Scale bar = 100 μm.

Tiemin Pei et al, *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, No. 28, 43475-91

10. (-)-Oleocanthal rapidly and selectively induces cancer cell death via lysosomal membrane permeabilization

LeGendre et al investigated the effect of oleocanthal (OC) on human cancer cell lines in culture and found that OC induced cell death in all cancer cells examined as rapidly as 30 minutes after treatment. OC treatment of non-transformed cells suppressed their proliferation but did not cause cell death. OC induced both primary necrotic and apoptotic cell death via induction of lysosomal membrane permeabilization (LMP). Here evidence are provided showing that OC promotes LMP by inhibiting acid sphingomyelinase (ASM) activity, which destabilizes the interaction between proteins required for lysosomal membrane stability. The data presented here indicate that cancer cells, which tend to have fragile lysosomal membranes

compared to non-cancerous cells, are susceptible to cell death induced by lysosomotropic agents. Therefore, targeting lysosomal membrane stability represents a novel approach for the induction of cancer-specific cell death.

Η ελαιοκανθάλη προάγει το θάνατο καρκινικών κυττάρων γρήγορα και εκλεκτικά μέσω της διαπερατότητας της λυσοσωμικής μεμβράνης

Ο LeGendre και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση της ελαιοκανθάλης σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα. Τα πειράματα τους έδειξαν πως η ελαιοκανθάλη προάγει τον κυτταρικό θάνατο στα καρκινικά κύτταρα, μέσα σε 30 λεπτά. Η χρήση ελαιοκανθάλης σε μη μετασχηματισμένα κύτταρα αναστέλλει τη διαίρεση τους αλλά δεν προκαλεί τον θάνατο των κυττάρων. Η ελαιοκανθάλη προάγει τον πρώιμο νεκρωτικό και αποπτωτικό θάνατο μέσω της επαγωγής της διαπερατότητας της λυσοσωμικής μεμβράνης. Αυτή η επαγωγή γίνεται μέσω της αναστολής της δράσης του οξέος της σφυγγομυελινάσης το οποίο αποσταθεροποιεί την αλληλεπίδραση μεταξύ των πρωτεϊνών που απαιτούνται για την σταθερότητα της λυσοσωμικής μεμβράνης των κυττάρων. Τα δεδομένα της έρευνας αυτής δείχνουν ότι ουσίες που δρουν στις λυσοσωμικές μεμβράνες θανατώνουν τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία τείνουν να έχουν εύθραυστες λυσοσωμικές μεμβράνες, συγκριτικά με τα μη καρκινικά. Γι αυτό, η στόχευση στη σταθερότητα των λυσοσωμικών μεμβρανών αναπαριστά μια νέα προσέγγιση για την επαγωγή του κυτταρικού θανάτου των καρκινικών κυττάρων.

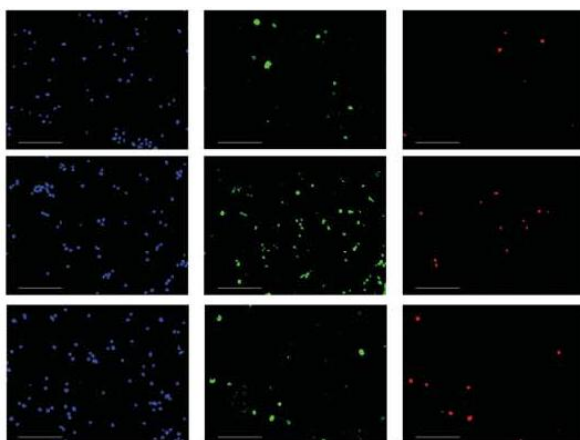
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιοκανθάλη προάγει τον θάνατο μόνο των καρκινικών κυττάρων και όχι των φυσιολογικών

Ο LeGendre και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση της ελαιοκανθάλης σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα. Τα πειράματα τους έδειξαν πως η ελαιοκανθάλη προκαλεί στα καρκινικά κύτταρα θάνατο εντός 30 λεπτών, ενώ ταυτόχρονα δεν προκαλεί θάνατο στα φυσιολογικά κύτταρα. Αυτό συμβαίνει διότι η ελαιοκανθάλη δρα σε έναν ειδικό μηχανισμό των κυττάρων όπου τα καρκινικά κύτταρα τυχαίνει να είναι πιο ευαίσθητα απ'ότι τα φυσιολογικά, με αποτέλεσμα να οδηγούνται μόνο αυτά σε θάνατο και όχι τα φυσιολογικά.

Η ελαιοκανθάλη προάγει εκλεκτικά τον θάνατο μόνο των καρκινικών κυττάρων και όχι των φυσιολογικών, εντός 30 λεπτών.

In the presence of serum, 10 mM Oleocanthal induced a maximum 10%



inhibition of ASM activity

*LeGendre et al, Molecular & Cellular
Oncology 2014*

11. Cytotoxic Activity of Oleocanthal Isolated from Virgin Olive Oil on Human Melanoma Cells

Oleocanthal's potential anticancer activity has already been reported but only limited evidence has been provided in cutaneous malignant melanoma. The present study of Fogli S et al is aimed at investigating the selective *in vitro* antiproliferative activity of oleocanthal against human malignant melanoma cells. Cell viability experiments demonstrated that oleocanthal had a remarkable and selective activity for human melanoma cells versus normal dermal fibroblasts with IC₅₀s in the low micromolar range of concentrations. Such an effect was paralleled by a significant inhibition of ERK1/2 and AKT protein phosphorylation and downregulation of the gene Bcl2 expression. These findings may suggest that extra virgin olive oil phenolic extract enriched in oleocanthal deserves further investigation in skin cancer.

Κυτταροτοξική δράση της ελαιοκανθάλης που απομονώνεται από το παρθένο ελαιόλαδο σε ανθρώπινα κύτταρα μελανώματος

Η εν δυνάμει αντικαρκινική δράση της ελαιοκανθάλης έχει δημοσιευτεί αλλά ελάχιστα είναι τα στοιχεία που έχουν αναφερθεί για το δερματικό κακοήθες μελάνωμα. Η παρούσα μελέτη του Fogli S και των συνεργατών του στοχεύει στην διερεύνηση της *in vitro* εκλεκτικής αντιπολλαπλασιαστικής ικανότητας της ελαιοκανθάλης έναντι των καρκινικών κυττάρων του μελανώματος. Τα πειράματα κυτταρικής βιωσιμότητας έδειξαν πως η ελαιοκανθάλη έχει μια αξιοσημείωτη και ειδική δράση στα κύτταρα του μελανώματος έναντι των φυσιολογικών ινοβλαστών του δέρματος, με IC₅₀ σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Μια τέτοια επίδραση

συνοδευόταν από μια σημαντική αναστολή φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών ERK1/2 και AKT καθώς και απορύθμιση του γονιδίου Bcl2, που σχετίζονται με την εκδήλωση του μελανώματος. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν πως το φαινολικό κλάσμα του έξτρα παρθένου ελαιολάδου χρήζει μεγαλύτερης έρευνας στον καρκίνο του δέρματος.

Fogli S, Nutr Cancer. 2016 Jul;68(5):8737

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ευεργετική δράση της ελαιοκανθάλης έναντι του κακοήθους μελανώματος του δέρματος

Η παρούσα μελέτη αφορά στην αντικαρκινική δράση της ελαιοκανθάλης στο κακοήθες μελάνωμα του δέρματος. Σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν φάνηκε ότι η ελαιοκανθάλη έχει μια αξιοσημείωτη και ειδική δράση στα κύτταρα του μελανώματος έναντι των φυσιολογικών κυττάρων του δέρματος, ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις.

Η ελαιοκανθάλη έχει αξιοσημείωτη και ειδική δράση στα κύτταρα του μελανώματος έναντι των φυσιολογικών κυττάρων του δέρματος, ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις.

12. In Cell Interactome of Oleocanthal, an Extra Virgin Olive Oil Bioactive Component.

Cassiano C et al revealed in their research via chemical proteomics that heatshock proteins, HSP70 and HSP90, as main oleocanthal interactors in living systems. These two proteins are involved in cancer development and, thus, our findings could have important outcomes for a deep evaluation of the biopharmacological significance of oleocanthal.

Ενδοκυτταρική αλληλεπίδραση της ελαιοκανθάλης, μιας βιοδραστικής ουσίας του εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου

O Cassiano C και η ομάδα του έδειξαν στην έρευνα τους πως οι πρωτεΐνες HSP70 και HSP90 είναι τα κύρια μόρια αλληλεπίδρασης της ελαιοκανθάλης στα ζωντανά συστήματα. Αυτές οι δύο πρωτεΐνες εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου και, κατ' αυτό τον τρόπο, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής μπορεί να έχουν

σημαντική ωφέλεια για την φαρμακολογική σημαντικότητα της ελαιοκανθάλης, έναντι του καρκίνου.

Cassiano C et al, Nat Prod Commun. 2015 Jun;10(6):10136.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αλληλεπίδραση της ελαιοκανθάλης με μηχανισμούς που σχετίζονται με τον καρκίνο αποτελεί ένδειξη της αντικαρκινικής της δράσης

Ο Cassiano και η ομάδα του έδειξαν ότι δύο πρωτεΐνες (HSP70 και HSP90) είναι τα κύρια μόρια με τα οποία αλληλεπιδρά η ελαιοκανθάλη στους ζωντανούς οργανισμούς. Αυτές οι δύο πρωτεΐνες εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου και γι'αυτό τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής μπορεί να έχουν σημαντική ωφέλεια για την φαρμακολογική δράση της ελαιοκανθάλης έναντι του καρκίνου.

Η αλληλεπίδραση της ελαιοκανθάλης με μηχανισμούς που σχετίζονται με τον καρκίνο αποτελεί ένδειξη της αντικαρκινικής της δράσης.

13. Olive Oil-derived Oleocanthal as Potent Inhibitor of Mammalian Target of Rapamycin: Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies

Mammalian target of rapamycin (mTOR) is a protein that integrates signals from energy homeostasis, metabolism, stress response, and cell cycle, with reported role in cancer and Alzheimer's disease development. This function encouraged the team of Mohammad A. Khanfar et al to examine the possibility that oleocanthal inhibits mTOR. Subsequent experimental validation indicated that oleocanthal indeed inhibited the enzymatic activity of mTOR with an IC50 value of 708 nM. Oleocanthal inhibits the growth of several breast cancer cell lines at low micromolar concentration in a dose-dependent manner. Oleocanthal treatment caused a marked downregulation of phosphorylated mTOR in metastatic breast cancer cell line (MDA-MB-231). These results strongly indicate that mTOR inhibition is at least one of the factors of the reported anticancer and neuroprotective properties of oleocanthal.

Η ελαιοκανθάλη που προέρχεται από το ελαιόλαδο ως υποψήφιος αναστολέας του στόχου θηλαστικών της

ραπαμυκίνης: βιολογική εκτίμηση και μελέτες μοριακών μοντέλων

Ο στόχος θηλαστικών της παραμυκίνης (mTOR) είναι μια πρωτεΐνη η οποία μεταφέρει σήματα από την ομοιόσταση, το μεταβολισμό, την απόκριση στο στρες και τον κυτταρικό κύκλο, με ρόλο στον καρκίνο και στην ανάπτυξη της νόσου του Alzheimer. Αυτή η λειτουργία της πρωτεΐνης οδήγησε την ομάδα του Mohammad A. Khanfar, να εξετάσει την πιθανότητα της αναστολής της mTOR από την ελαιοκανθάλη. Τα πειράματα έδειξαν πως η ελαιοκανθάλη πράγματι αναστέλλει κατά το ήμισυ την ενζυματική δράση της mTOR με συγκέντρωση 708nM. Η ελαιοκανθάλη αναστέλλει την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε κυτταρικές σειρές με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο σε συγκεντρώσεις της τάξης των μΜ. Η ελαιοκανθάλη απορυθμίζει την φωσφορυλιωμένη mTOR στις κυτταρικές σειρές μεταστατικών καρκινικών κυττάρων του μαστού MDA-MB-231. Όλα αυτά τα στοιχεία αποδεικνύουν πως η ελαιοκανθάλη έχει αντικαρκινικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες μέσω της αναστολής αυτής της πρωτεΐνης.

Khanfar MA et al Phytother Res. 2015 November ; 29(11): 1776–1782

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δράση της ελαιοκανθάλης έναντι του καρκίνου του μαστού

Στη μελέτη αυτή, έγιναν πειράματα για την αναστολή ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε κύτταρα με προσθήκη ελαιοκανθάλης σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι πράγματι η ελαιοκανθάλη αναστέλλει κατά το ήμισυ τη δράση μιας πρωτεΐνης που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και κατ'επέκταση και του καρκίνου του μαστού.

Η ελαιοκανθάλη αναστέλλει κατά το ήμισυ τη δράση μιας πρωτεΐνης που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και κατ'επέκταση και του καρκίνου του μαστού.

14. Olive Phenolics as c-Met Inhibitors: (-)-Oleocanthal Attenuates Cell Proliferation, Invasiveness, and Tumor Growth in Breast Cancer Models

Dysregulation of the Hepatocyte growth factor (HGF)/c-Met signaling axis upregulates diverse tumor cell functions, including cell proliferation, survival, scattering and motility, epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), angiogenesis, invasion, and metastasis. The aim of this study was to characterize the intracellular

mechanisms involved in mediating the anticancer effects of (-)-oleocanthal treatment and the potential involvement of c-Met receptor signaling components in breast cancer. Results showed that (-)-oleocanthal inhibits the growth of human breast cancer cell lines MDA-MB-231, MCF-7 and BT-474 while similar treatment doses were found to have no effect on normal human MCF10A cell growth. In addition, (-)-oleocanthal treatment caused a dose-dependent inhibition of HGF-induced cell migration, invasion and G1/S cell cycle progression in breast cancer cell lines. Moreover, (-)-oleocanthal treatment effects were found to be mediated via inhibition of HGF-induced c-Met activation and its downstream mitogenic signaling pathways. This growth inhibitory effect is associated with blockade of EMT and reduction in cellular motility. Further results from in vivo studies showed that (-)-oleocanthal treatment suppressed tumor cell growth in an orthotopic model of breast cancer in athymic nude mice. Collectively, the findings of this study suggest that (-)-oleocanthal is a promising dietary supplement lead with potential for therapeutic use to control malignancies with aberrant c-Met activity.

Οι φαινόλες της ελιάς ως αναστολείς της πρωτεΐνης c-Met: η ελαιοκανθάλη μειώνει την κυτταρική διαίρεση, την εισβολή και την αύξηση του όγκου σε μοντέλα καρκίνων του μαστού

Η απορύθμιση της σηματοδότησης του ηπατοκυτταρικού αυξητικού παράγοντα (HGF)/c-Met ενεργοποιεί διάφορους ογκογόνους παράγοντες που προάγουν την κυτταρική διαίρεση, την επιβίωση, τη διάσπαση και την κινητικότητα την μεταφορά επιθηλίου-μεσεγχύματος, την αγγειογένεση, την εισβολή και την μετάσταση. Η συγκεκριμένη μελέτη στοχεύει στο να χαρακτηρίσει τους μηχανισμούς μέσα στο κύτταρο που εμπλέκονται στη μεσολάβηση των αντικαρκινικών δράσεων της ελαιοκανθάλης και την εμπλοκή των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο σηματοδοτικό μονοπάτι της πρωτεΐνης c-Met στον καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως η ελαιοκανθάλη αναστέλλει την αύξηση των καρκινικών κυττάρων στις κυτταρικές σειρές MDA-MB-231, MCF-7 and BT-474, ενώ η χορήγηση παρόμοιων δόσεων ελαιοκανθάλης δεν είχε καμία επίδραση σε φυσιολογικές κυτταρικές σειρές MCF10A. Επιπλέον, η χορήγηση ελαιοκανθάλης προκαλεί μια δοσοεξαρτώμενη αναστολή της μετανάστευσης, της εισβολής και της προόδου του κυτταρικού κύκλου που επάγονται από τον παράγοντα HGF σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού. Επιπρόσθετα, οι δράσεις της ελαιοκανθάλης βρέθηκε πως επιτυγχάνονται μέσω της αναστολής ενεργοποίησης του αυξητικού παράγοντα HGF από την πρωτεΐνη c-Met και των μιτογόνων σηματοδοτικών μονοπατιών της. Σε επιπλέον πειράματα δείχτηκε πως η ελαιοκανθάλη καταστέλλει την κυτταρική αύξηση του όγκου σε ποντίκια σε ένα ορθοτοπικό μοντέλο του καρκίνου του μαστού. Συνολικά, η μελέτη αυτή δείχνει πως η ελαιοκανθάλη είναι ένα

συμπλήρωμα διατροφής με δυναμική για φαρμακολογική χρήση στον έλεγχο κακοηθειών που προέρχονται από μη φυσιολογική δραστηριότητα της πρωτεΐνης c-Met.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μηχανισμός δράσης της ελαιοκανθάλης έναντι του καρκίνου του μαστού: Η ελαιοκανθάλη μειώνει τον καρκινικό πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη του όγκου

Η συγκεκριμένη μελέτη στοχεύει στο να προσδιορίσει τον μηχανισμό δράσης της ελαιοκανθάλης έναντι του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως η ελαιοκανθάλη αναστέλλει την αύξηση των καρκινικών κυττάρων, ενώ δεν είχε καμία επίδραση σε φυσιολογικά κύτταρα. Ειδικότερα, φαίνεται ότι η ελαιοκανθάλη επηρεάζει τη δράση ειδικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με την αναπτυξη, τον πολλαπλασιασμό αλλά και την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων, χωρίς όμως να εμφανίζει κάποια επίδραση σε φυσιολογικά κύτταρα. Σε επιπλέον πειράματα φάνηκε ότι η ελαιοκανθάλη αναστέλλει την αύξηση όγκου σε ποντίκια με καρκίνο του μαστού. Συνολικά, η μελέτη αυτή δείχνει πως η ελαιοκανθάλη είναι ένα συμπλήρωμα διατροφής που μπορεί να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά στον έλεγχο κακοηθειών.

Η ελαιοκανθάλη έχει έντονη αντικαρκινική δράση, επηρεάζοντας τη δράση ειδικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με την αναπτυξη αλλά και την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων, χωρίς να εμφανίζει κάποια επίδραση σε φυσιολογικά κύτταρα.

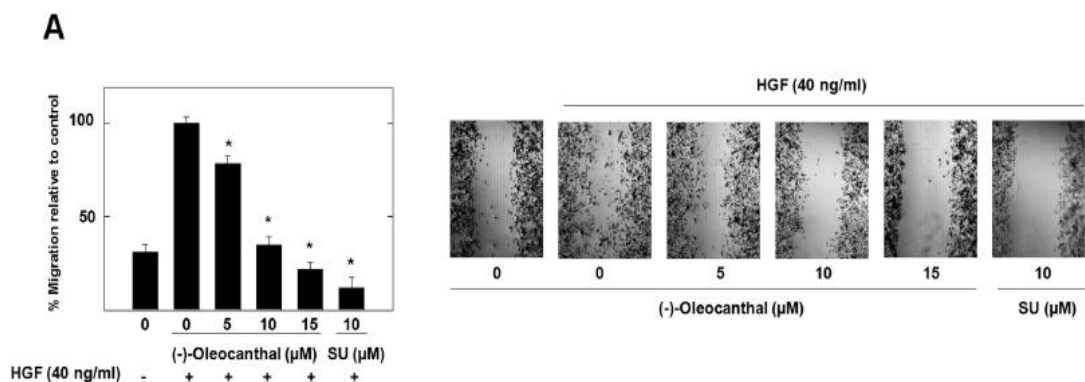


Figure (-)-Oleocanthal treatment caused a dose-dependent suppression of HGF-induced mammary tumor cell migration and invasion and Brk/paxillin/Rac1 pathway signaling.

Mohamed et al., PLoS ONE 2014

15. Effect of Oleocanthal and Its Derivatives on Inflammatory Response Induced by Lipopolysaccharide in a Murine Chondrocyte Cell Line

In joint diseases, cartilage homeostasis is disrupted by mechanisms that are driven by combinations of biologic factors. Osteoarthritis progression is characterized by increased nitric oxide (NO) production, which has been associated with cartilage degradation. Oleocanthal displays antiinflammatory drug activity similar to that of ibuprofen, a drug widely used in the therapeutic management of joint inflammatory diseases. In this study Iacono et al evaluated the effect of oleocanthal and its derivatives on the modulation of NO production in chondrocytes. Oleocanthal and its derivatives decreased lipopolysaccharide-induced NOS2 synthesis in chondrocytes without significantly affecting cell viability at lower concentrations. Among the derivatives that were examined, derivative 231 was the most interesting, since its inhibitory effect on NOS2 was devoid of cytotoxicity even at higher concentrations. This class of molecules shows potential as a therapeutic weapon for the treatment of inflammatory degenerative joint diseases.

Επίδραση της ελαιοκανθάλης και των παραγώγων της στην φλεγμονώδη απόκριση που προάγεται από λιποπολυσακχαρίτη σε κυτταρική σειρά χονδροκυττάρων

Στις ασθένειες των αρθρώσεων η ομοιόσταση των αρθρώσεων διακόπτεται από μηχανισμούς που καθοδηγούνται από ένα πλήθος βιολογικών παραγόντων. Η οστεοαρθριτιδα χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) το οποίο σχετίζεται με την αποδόμηση των χόνδρων. Η ελαιοκανθάλη επιδεικνύει μια αντιφλεγμονώδη φαρμακευτική δράση, όπως της ιβουπροφαίνης, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία φλεγμονωδών νόσων των αρθρώσεων. Η Anna Iacono και οι συνεργάτες της σε αυτή τη μελέτη εκτίμησαν την επίδραση της ελαιοκανθάλης και των παραγώγων της στη ρύθμιση της παραγωγής NO στα χονδροκύτταρα. Η ελαιοκανθάλη και τα παράγωγα της μειώνουν τη σύνθεση του NO που προάγεται από τον λιποπολυσακχαρίτη στα χονδροκύτταρα χωρίς να επηρεάζει σημαντικά την κυτταρική επιβίωση σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Η ελαιοκανθάλη και τα παράγωγα της αποτελούν μια τάξη μορίων που δείχνουν ένα δυναμικό φαρμακευτικό όπλο για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών ασθενειών των αρθρώσεων, όπως η οστεοαρθριτιδα.

Iacono et al, ARTHRITIS & RHEUMATISM 2010

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δράση της ελαιοκανθάλης και παραγώγων της εναντι φλεγμονωδών ασθενειών των αρθρώσεων

Η ελαιοκανθάλη και τα παράγωγα της αποτελούν μια τάξη μορίων που δείχνουν ένα δυναμικό φαρμακευτικό όπλο για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών ασθενειών των αρθρώσεων, όπως η οστεοαρθρίτιδα. Η οστεοαρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) το οποίο σχετίζεται με την καταστροφή των χόνδρων. Η ελαιοκανθάλη και τα παράγωγα της μειώνουν τη σύνθεση του NO και αναστέλλουν την εξέλιξη της νόσου.

Η ελαιοκανθάλη αποτελεί ένα ισχυρό φαρμακευτικό όπλο για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών ασθενειών, όπως η οστεοαρθρίτιδα, μειώνοντας τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο σχετίζεται με την καταστροφή των χόνδρων.

16. Oleocanthal exerts antitumor effects on human liver and colon cancer cells through ROS generation.

Oleocanthal (OC) shows an anti-inflammatory and anticancer activity, which guided Cusimano et al to study the anticancer effects of OC in hepatocellular (HCC) and colorectal carcinoma (CRC). Several cell lines were used at the study that were treated with OC and estimated the cell viability and apoptosis. OC was more effective comparing with other anti-inflammatory agents like ibuprofen, indomethacin and nimesulide, and induced cell growth inhibition. Moreover, experiments with OC showed inhibition of colony formation and apoptosis induction. Finally, OC showed no toxic effect on normal hepatocytes. All this lead to the conclusion, that OC is a potent agent against in HCC and CRC. These findings provide a strong support of the potential use of extra virgin olive oil as chemotherapeutic.

Η ελαιοκανθάλη ασκεί αντικαρκινικές δράσεις στον καρκίνο των κυττάρων του ήπατος και του παχέος εντέρου μέσω της δημιουργίας ROS.

Η ελαιοκανθάλη (OC) επιδικνύει μια αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση, γεγονός που οδήγησε την ομάδα των Cusimano και συνεργατών να μελετήσουν την

αντικαρκινική δράση της OC στον καρκίνο των ηπατικών κυττάρων και στον καρκίνο του των κυττάρων του ορθού. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν διάφορες κυτταρικές σειρές στις οποίες χορηγήθηκε ελαιοκανθάλη και εκτιμήθηκε η κυτταρική βιωσιμότητα και απόπτωση. Η OC ήταν πιο αποτελεσματική από ότι άλλες αντιφλεγμονώδεις ουσίες όπως η ιβουπροφαίνη, η ινδομεθασίνη και η νιμεσουλίδη και προήγαγε την αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης. Επιπλέον, πειράματα με OC έδειξαν αναστολή του σχηματισμού αποικιών και προαγωγή της κυτταρικής απόπτωσης, ενώ δεν είχε καμία τοξική επίδραση σε φυσιολογικά ηπατικά κύτταρα. Όλα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα, πως η OC είναι μια δυναμική αντιμετώπιση έναντι του καρκίνου των ηπατικών κυττάρων και των κυττάρων του ορθού. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν αποδείξεις για τη χρήση του εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου ως χημειοθεραπευτικό.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιοκανθάλη δρα ως αντικαρκινικό στον καρκίνο του ήπατος και του παχέος εντέρου

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η ελαιοκανθάλη είναι μια ουσία, η οποία μπορεί να έχει αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση, σε καρκινικά κύτταρα του ήπατος και του παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως αναστέλλει την ανάπτυξη του καρκίνου, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στα φυσιολογικά κύτταρα.

Η ελαιοκανθάλη εμφανίζει αξιόλογη αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση σε καρκινικά κύτταρα του ήπατος και του παχέος εντέρου, χωρίς να επηρεάζει τα φυσιολογικά κύτταρα.

Cusimano A¹, Balasus D¹, Azzolina A¹, Augello G¹, Emma MR¹, Di Sano C¹, Gramignoli R², Strom SC², McCubrey JA³, Montalto G¹, Cervello M¹.

Int J Oncol. 2017 Aug;51(2):533-544

17. The olive oil phenolic oleocanthal modulates estrogen receptor expression in luminal breast cancer in vitro and synergizes with tamoxifen treatment

The goal of this study was to explore the effect of oleocanthal treatment on growth of luminal breast cancer cells and to examine the effect of combination of oleocanthal with tamoxifen. Results showed that oleocanthal inhibited growth of

various human breast cancer cells in mitogen-free media with IC_{50} values of 32.7 to 80.93 μ M. Similarly, oleocanthal suppressed growth of these cells in 17 β -estradiol-supplemented media with IC_{50} values of 22.28 to 83.91 μ M. Combined oleocanthal and tamoxifen treatments resulted in a synergistic growth inhibition of the cells with combination index values of 0.65 to 0.53 for each cell line. Studies indicated high degree of overlapping for the binding of oleocanthal and 17 β -estradiol to estrogen receptors, while oleocanthal and tamoxifen have distinguished binding modes. Treatment with 5mg/kg or 10mg/kg (-)-oleocanthal resulted in 97% inhibition of tumor growth in mice. (-)-Oleocanthal treatment reduced total levels of estrogen receptors in cells both in vitro and in vivo. Collectively, (-)-oleocanthal showed a potential beneficial effect in suppressing growth of hormone-dependent breast cancer and improving sensitivity to tamoxifen treatment. These findings provide rational for evaluating the effect of (-)-oleocanthal in combination with endocrine treatments in luminal breast cancer.

Το φαινολικό συστατικό ελαιοκανθάλη του ελαιολάδου ρυθμίζει την έκφραση του υποδοχέα οιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού in vitro και συνεργάζεται με την ταμοξιφαίνη

Στόχος της μελέτης αυτής ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της θεραπείας με ελαιοκανθάλη στην ανάπτυξη των κυττάρων καρκίνου του μαστού και η εξέταση της επίδρασης του συνδυασμού ελαιοκανθάλης με ταμοξιφαίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ελαιοκανθάλη ανέστειλλε την ανάπτυξη διαφόρων ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων μαστού με τιμές IC_{50} από 32.7 έως 80.93 μ M. Παρομοίως, η ελαιοκανθάλη κατέστειλε την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε μέσα που περιείχαν 17 β -οιστραδιόλη με τιμές IC_{50} από 22.28 έως 83.91 μ M. Συνδιασμένες θεραπείες με ελαιοκανθάλη και ταμοξιφαίνη είχαν ως αποτέλεσμα μία συνεργιστική αναστολή ανάπτυξης των κυττάρων. Μελέτες έδειξαν υψηλό βαθμό επικάλυψης για τη πρόσδεση της ελαιοκανθάλης και της 17 β -οιστραδιόλης σε υποδοχείς οιστρογόνων, ενώ η ελαιοκανθάλη και η ταμοξιφαίνη έχουν διακριτές μορφές πρόσδεσης. Η θεραπεία με 5 mg / kg ή 10 mg / kg με ελαιοκανθάλη είχε σαν αποτέλεσμα 97% αναστολή της ανάπτυξης του όγκου σε ποντικούς. Η θεραπεία με ελαιοκανθάλη μείωσε τα συνολικά επίπεδα υποδοχέων οιστρογόνων σε κύτταρα τόσο in vitro όσο και in vivo. Συνολικά, η ελαιοκανθάλη έδειξε ένα πιθανό ευεργετικό αποτέλεσμα στην καταστολή της ανάπτυξης ορμονο-εξαρτώμενου καρκίνου του μαστού και στη βελτίωση της ευαισθησίας στη θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Αυτά τα ευρήματα είναι λογικά για την αξιολόγηση της επίδρασης του συνδυασμού της ελαιοκανθάλης με ενδοκρινικές θεραπείες στον καρκίνο του μαστού.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιοκανθάλη ρυθμίζει τον υποδοχέα οιστρογόνων και συνεργάζεται με την ταμοξιφαίνη στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού

Στην παρούσα μελέτη φαίνεται πως η ελαιοκανθάλη εμποδίζει την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, ενώ όταν χορηγείται και η ταμοξιφαίνη υπάρχει συνεργατική δράση των δύο ουσιών. Η ελαιοκανθάλη δρα μέσω των υποδοχέων των οιστρογόνων μειώνοντας τα επίπεδα τους, ενώ σε ποντίκια είχε πολύ υψηλό ποσοστό επιτυχίας αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού. Συμπερασματικά, η ελαιοκανθάλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία για καλύτερα αποτελέσματα στον καρκίνο του μαστού.

Η ελαιοκανθάλη δρα μέσω των υποδοχέων οιστρογόνων και εμποδίζει την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, με πολύ καλά αποτελέσματα όταν χορηγείται συνδυαστικά με την ταμοξιφαίνη.

[Ayoub NM](#)¹, [Siddique AB](#)², [Ebrahim HY](#)², [Mohyeldin MM](#)², [El Sayed KA](#)².

[Eur J Pharmacol.](#) 2017 Sep 5;810:100-111. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.06.019. Epub 2017 Jun 15.

18. Oleocanthal ameliorates amyloid- β oligomers' toxicity on astrocytes and neuronal cells: In vitro studies.

In the current study, Batarseh et al investigated oleocanthal effect on modulating A β oligomers (A β o) pathological events in neurons and astrocytes. The findings demonstrated oleocanthal prevented A β o-induced synaptic proteins, SNAP-25 and PSD-95, down-regulation in neurons, and attenuated A β o-induced inflammation, glutamine transporter (GLT1) and glucose transporter (GLUT1) down-regulation in astrocytes. The inflammation that was induced by A β o was characterized by interleukin-6 (IL-6) increase and glial fibrillary acidic protein (GFAP) upregulation that were reduced by oleocanthal. In conclusion, this study comes to add more to support the role of oleocanthal against AD pathology.

Η ελαιοκανθάλη βελτιώνει την τοξικότητα των ολιγομερών του β-αμυλοειδούς στα αστροκύτταρα και στα νευρικά κύτταρα: μελέτες in vitro.

Η ομάδα των Batarseh et al μελέτησε την επίδραση της ελαιοκανθάλης στη ρύθμιση των παθολογικών επιπολών Αβ ολιγομερών (Αβ₀) στους νευρώνες και τα αστροκύτταρα. Τα ευρήματα έδειξαν πως η ελαιοκανθάλη εμπόδισε την απορύθμιση των πρωτεϊνών SNAP-25 και PSD-95, που προάγονται από τα Αβ₀, στους νευρώνες και εξασθένησε την φλεγμονή που προάγεται από τα Αβ₀ με την απορύθμιση των μεταφορέων γλουταμίνης (GLT1) και γλυκόζης (GLUT1) στα αστροκύτταρα. Η φλεγμονή που παρήχθη από τα Αβ₀ χαρακτηριζόταν από αύξηση της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), και την θετική ρύθμιση της πρωτεΐνης GFAP, η οποία μειώνεται από την ελαιοκανθάλη. Συμπερασματικά αυτή η μελέτη προσθέτει επιπλέον αποδείξεις για το ρόλο της ελαιοκανθάλης έναντι της παθολογίας της νόσου του Alzheimer.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιοκανθάλη μειώνει την τοξικότητα των Αβ ολιγομερών στη νόσο του Alzheimer.

Η ελαιοκανθάλη εμποδίζει την τοξικότητα των Αβ ολιγομερών, πρωτεϊνών που σχετίζονται με την παθογένεια της νόσου Alzheimer. Ευρήματα έδειξαν ότι η ελαιοκανθάλη δρα εμποδίζοντας την απορρύθμιση ειδικών πρωτεϊνών στους νευρώνες και εξασθενώντας τη φλεγμονή που δημιουργείται, γεγονός που δείχνει πως παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου.

Neuroscience. 2017 Jun 3;352:204-215. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.03.059. Epub 2017 Apr 7.

Batarseh YS¹, Mohamed LA¹, Al Rihani SB¹, Mousa YM¹, Siddique AB¹, El Sayed KA¹, Kaddoumi A².

Η ελαιοκανθάλη μειώνει σημαντικά την τοξικότητα των Αβ ολιγομερών που σχετίζονται με την νόσο Alzheimer και αποτελεί πιθανή μελλοντική θεραπεία για την αντιμετώπιση της νόσου.

19. Oleocanthal exerts anti-melanoma activities and inhibits STAT3 signaling pathway.

In this study Gu Y et al explored the effects of oleocanthal (OC) on the three processes in melanoma and investigated underlying mechanisms. In vitro, OC suppressed proliferation, migration, invasion, in melanoma and human umbilical vascular endothelial cells, and additionally induced apoptosis and suppressed the tube formation, respectively. In vivo studies showed potent activity in suppressing tumor growth. Furthermore, OC suppressed proliferation and angiogenesis. In addition, OC was found to inhibit metastasis of melanoma in a lung metastasis model. Mechanistically, OC significantly suppressed phosphorylation of the protein signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and, moreover, decreased and inhibited STAT3 nuclear localization and transcriptional activity, respectively. OC also downregulated STAT3 target genes, including Mcl-1, Bcl-xL, MMP-2, MMP-9, VEGF, which are involved in apoptosis, invasion and angiogenesis of melanoma. These results support further investigation of OC as a potential anti-melanoma drug.

Η ελαιοκανθάλη έχει δράσεις έναντι του μελανώματος και αναστέλλει το σηματοδοτικό μονοπάτι της STAT3.

Σε αυτή τη μελέτη οι Gu Y et al μελέτησαν τις επιδράσεις της ελαιοκανθάλης (OC) σε τρεις διαδικασίες στο μελάνωμα, και ερεύνησαν τους μηχανισμούς τους. Η ελαιοκανθάλη, in vitro, καταστέλλει τη διαίρεση, τη μετανάστευση και την διείσδυση στο μελάνωμα και σε ομφαλικά ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα, και επιπρόσθετα προήγαγε την απόπτωση και κατέστειλε το σχηματισμό αγγείων, αντίστοιχα. Μελέτες in vivo έδειξαν μια ισχυρή δραστηριότητα στην καταστολή της ανάπτυξης του όγκου. Επιπλέον, η OC κατάστειλλε τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση, καθώς, επίσης, βρέθηκε πως αναστέλλει την μετάσταση του μελανώματος σε ένα μοντέλο μετάστασης του πνεύμονα. Σε επίπεδο μηχανισμού η OC αναστέλλει σημαντικά τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης STAT3 και επιπλέον, μειώνει και αναστέλλει τον κυτταρικό εντοπισμό και τη μεταγραφική δραστηριότητα της STAT3 αντίστοιχα. Επίσης, η OC ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση γονιδίων στόχων της STAT3, μεταξύ των οποίων και τα Mcl-1, MMP-2, MMP-9 και VEGF, τα οποία εμπλέκονται στη απόπτωση, στην εισβολή και στην αγγειογένεση του μελανώματος. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν μελλοντικές μελέτες της OC ως φάρμακο έναντι του μελανώματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιοκανθάλη δρά ευεργετικά στο μελάνωμα.

Σε αυτή τη μελέτη οι Gu Y et al μελέτησαν τις επιδράσεις της ελαιοκανθάλης (OC) σε τρεις διαδικασίες στο μελάνωμα, και ερεύνησαν τους μηχανισμούς τους. Η ελαιοκανθάλη, σε κυτταρικό επίπεδο, καταστέλλει τη διαίρεση, τη μετανάστευση και την διείσδυση στο μελάνωμα. Επίσης, σε πειραματόζωα φάνηκε ότι η ουσία εμφανίζει ισχυρή δραστηριότητα στην καταστολή της ανάπτυξης του όγκου, μέσω διάφορων βιοχημικών μονοπατιών. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν μελλοντικές μελέτες της OC ως φάρμακο έναντι του μελανώματος.

Η ελαιοκανθάλη δρά έναντι του μελανώματος, καθώς μπορεί να καταστείλλει την μετάσταση αλλά και την ανάπτυξη του μελανώματος, επιδρώντας σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες που είναι σημαντικές για την ανάπτυξη του όγκου και τη μετάστασή του.

Oncol Rep. 2017 Jan;37(1):483-491. doi: 10.3892/or.2016.5270. Epub 2016 Nov 23.

Gu Y¹, Wang J¹, Peng L¹.

OLEACIN – ΕΛΑΙΑΣΙΝΗ

1. Effects of olive oil polyphenols on erythrocyte oxidative damage.

In this work, Pavla-Martins et al studied the capacity of oleacin to protect red blood cells (RBCs) from oxidative injury. The in vitro oxidative stress of RBCs was induced by the water-soluble radical initiator 2,2'azobis (2amidinopropane) dihydrochloride and changes were evaluated either by optical microscopy or by the amount of hemolysis. Oleacin was shown to significantly protect RBCs from oxidative damage in a dose-dependent manner. Oleacin had the most powerful effect at 20mM, within the other polyphenols. Even at 3mM, oleacin still had an important protective activity. For the first time it was demonstrated that oleacine may play a noteworthy protective role against ROS-induced oxidative injury in human cells since lower doses of this compound were needed to protect RBCs in vitro from oxidative mediated hemolysis.

Δράσεις των πολυφαινολών του ελαιολάδου οξειδωτική βλάβη των ερυθροκυττάρων

Σε αυτή τη μελέτη, η ερευνητική ομάδα του Pavla-Martins ερεύνησαν την ικανότητα της ελαιασίνης να προστατεύει τα ερυθροκύτταρα από την οξειδωτική βλάβη. Το οξειδωτικό στρες των ερυθροκυττάρων προκαλείται με χρήση της υδατοδιαλυτής ουσίας 2-αμιδινοπροπανικού διυδροχλωριδίου και οι αλλαγές στα κύτταρα εκτιμήθηκαν με οπτική μικροσκοπία ή μέσω του ποσοστού της αιμόλυσης. Η μελέτη έδειξε πως η ελαιασίνη προστατεύει σε πολύ σημαντικό βαθμό τα ερυθροκύτταρα από το οξειδωτικό στρες με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Η ελαιασίνη είχε την πιο ισχυρή αντιοξειδωτική δράση ανάμεσα σε άλλες πολυφαινόλες στα 20mM. Ακόμη και σε συγκέντρωση 3mM, η ελαιασίνη είχε πολύ σημαντική προστατευτική δράση. Οπότε αποδείχθηκε πως η ελαιασίνη μπορεί να παίζει έναν αξιοσημείωτο προστατευτικό ρόλο απέναντι στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την πρωτεΐνη ROS, σε ανθρώπινα κύτταρα, εφόσον ακόμα και χαμηλές δόσεις της ουσίας αρκούσαν για την προστασία των ερυθροκυττάρων από την αιμόλυση που προκαλεί το οξειδωτικό στρες.

Paiva-Martins F et al, Mol Nutr Food Res. 2009

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προστατευτική δράση της ελαιασίνης έναντι της καταστροφής των ερυθροκυττάρων

Η ερευνητική ομάδα του Pavia-Martins ερεύνησε την ικανότητα της ελαιασίνης να προστατεύει τα ερυθροκύτταρα από την οξείδωση και κατ'επέκταση την καταστροφή τους. Η μελέτη έδειξε ότι η αντιοξειδωτική δράση της ελαιασίνης στα ερυθροκύτταρα ήταν πολύ ισχυρή όταν χορηγούνταν σε υψηλές δόσεις, αλλά ακόμη και σε χαμηλότερες δόσεις εμφάνιζε αξιοσημείωτη προστατευτικό ρόλο για τα ανθρώπινα κύτταρα.

Η ελαιασίνη, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, προστατεύει τα ερυθροκύτταρα από την οξείδωση και κατ'επέκταση από την καταστροφή τους.

2. Oleacein. Translation from Mediterranean Diet to Potential Antiatherosclerotic Drug

Oleacein, due to its abundance, in olive oil, it may play a special role in decreasing the progression of atherosclerosis. Some bioactivities of oleacein, such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-proliferative and antimicrobial, were documented. There is also evidence of the bioavailability of oleacein in humans as well. However, due to the lack of clinical data, further studies are needed to provide information about the usefulness of this compound in antiatherosclerotic therapy.

Ελαιασίνη. Μετάφραση από τη μεσογειακή διατροφή σε ένα υποψήφιο αντιαθηροσκληρωτικό φάρμακο

Η ελαιασίνη, λόγω της αφθονίας της στο ελαιόλαδο, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο μειώνοντας την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης. Κάποιες βιολογικές δράσεις της ελαιασίνης έχουν τεκμηριωθεί, όπως αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική, και αντιμικροβιακή. Λόγω έλλειψης κλινικών δεδομένων απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την χρησιμότητα της ουσίας στη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης.

Marek Naruszewicz et al, Current Pharmaceutical Design, 2015

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιασίνη βοηθά στην αντιμετώπιση της αθηροσκλήρωσης

Η ελαιασίνη μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη μείωση της προόδου της αθηροσκλήρωσης, που αποτελεί την σημαντικότερη αιτία εγκεφαλικού ή εμφράγματος. Ήδη πειραματικά έχουν εξακριβωθεί οι δράσεις της, όπως αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική, και αντιμικροβιακή, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες όσο αφορά τη θεραπεία της αθηροσκλήρωσης.

Η ελαιασίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της προόδου της αθηροσκλήρωσης, που αποτελεί την σημαντικότερη αιτία εγκεφαλικού ή εμφράγματος.

3. Oleacein enhances anti-inflammatory activity of human macrophages by increasing CD163 receptor expression.

Filipek et al examined whether oleacein could increase CD163 and IL10 receptor expression as well as intracellular secretion of protein heme oxygenase 1 (HO1) in human macrophages. Effect of oleacein (10 and 20 $\mu\text{mol/l}$) or oleacein together with complexes of haemoglobin (Hb) and haptoglobin 11 (Hp11) or haptoglobin 22 (Hp22) on expression of IL10 and CD163 receptors was determined by Flow Cytometry. HO1 intracellular secretion in macrophages was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Oleacein together with complexes HbHp11 or HbHp22 stimulated the expression of CD163 (30-100 fold), IL10 (170-300 fold) and HO1 secretion (60-130 fold) after 5 days of co-incubation. Our results suggested that oleacein enhances anti-inflammatory activity of complexes haemoglobin with haptoglobin 11 and 22 and could play a potential role in the prevention of inflammatory disease related to atherosclerosis.

Η ελαιασίνη ενισχύει την αντιφλεγμονώδη δράση των μακροφάγων του ανθρώπου αυξάνοντας την έκφραση του υποδοχέα CD163

Ο Filipek και οι συνεργάτες του εξέτασαν την δυνατότητα της ελαιασίνης να αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων των πρωτεϊνών CD163 και IL10, καθώς και την ενδοκυτταρική έκκριση της πρωτεΐνης οξυγενάσης της αίμης 1 (HO1), στα ανθρώπινα μακροφάγα κύτταρα. Η επίδραση της ελαιασίνης σε συγκεντρώσεις, των 10 και 20 $\mu\text{mol/L}$, μόνη της ή σε σύμπλοκα με την αιμογλοβίνη και την απτογλοβίνη

11 ή την απτογλοβίνη 22 στην έκφραση των υποδοχέων CD163 και IL10 ερευνήθηκε με την τεχνική κυτταρομετρίας ροής. Η ενδοκυτταρική έκκριση της HO1 έγινε μέσω της τεχνικής ELISA. Η ελαιασίνη μαζί με τα σύμπλοκα της απτογλοβίνης 11 και 22 διήγειρε την έκφραση της πρωτεΐνης CD163 κατά 30 με 100 φορές, της IL10 κατά 170-300 φορές και της HO1 κατά 60-130 φορές. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως η ελαιασίνη ενισχύει την αντιφλεγμονώδη δράση των συμπλόκων της αιμογλοβίνης με την απτογλοβίνη 11 και 22 και δύναται να παίξει ένα σημαντικό ρόλο στην εμπόδιση της φλεγμονώδους κατάστασης που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αντιφλεγμονώδης δράση της ελαιασίνης και οι μηχανισμοί δράσης της

Ο Filipek και οι συνεργάτες του εξέτασαν την δυνατότητα της ελαιασίνης να αυξάνει την παραγωγή ειδικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με την εμπόδιση της φλεγμονώδους κατάστασης. Ειδικότερα, η ελαιασίνη είτε ενώνεται με συγκεκριμένα συστατικά του αίματος και προκαλεί διέγερση παραγωγής δυο ειδικών αντιφλεγμονωδών πρωτεϊνών, είτε προκαλεί μέσα στα κύτταρα παραγωγή μιας άλλης πρωτεΐνης που σχετίζεται με την φλεγμονή. Έτσι φαίνεται πως η ελαιασίνη δύναται να παίξει ένα σημαντικό ρόλο στην εμπόδιση της φλεγμονώδους κατάστασης που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση.

Η ελαιασίνη προκαλεί αύξηση της παραγωγής ειδικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με την εμπόδιση φλεγμονώδους κατάστασης και έτσι μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην εμπόδιση εξέλιξης της αθηροσκλήρυνσης.

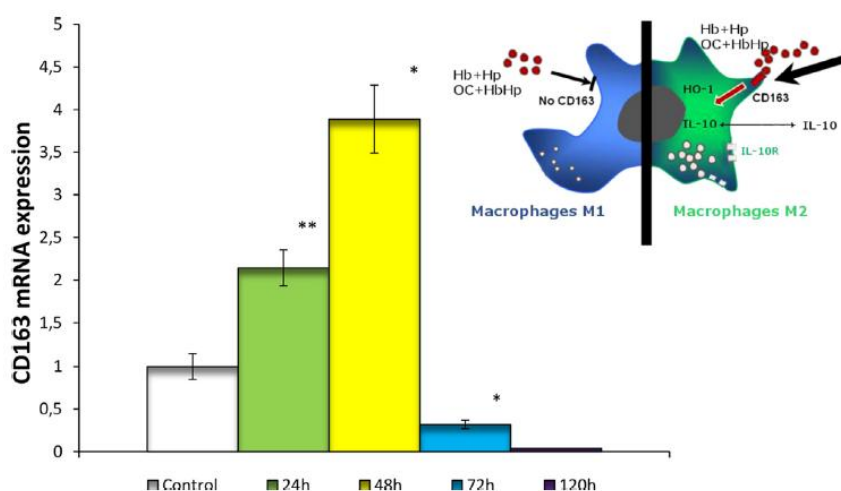


Fig. Influence oleacein together with complexes of haemoglobin and haptoglobin on increases CD163 mRNA transcription. Quantification of CD163 mRNA expression by real-time RT-PCR in human monocytes/macrophage cells. mRNA levels are shown as arbitrary units normalized to GAPDH expression. Data from 24 experiments \pm SEM. Statistical significance * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$ compared to control.

Filipek A et al, *Phytomedicine*. 2015

4. Oleuropein and oleacein may restore biological functions of endothelial progenitor cells impaired by angiotensin II via activation of Nrf2/heme oxygenase1 pathway.

Oleacein was examined if is able to protect Endothelial progenitor cells EPCs against impairment of their functions due to angiotensin-induced cell senescence. CD31(+)/VEGFR2(+) cells were cultured with angiotensin in presence or absence of increasing concentrations (from 1.0 to 10.0 μ M) of oleacein. As compared to angiotensin II-treated cells, EPCs exposed to oleacein prior to angiotensin II showed a significant increase of proliferation and telomerase activity, and a decrease in the percentage of senescent cells and intracellular ROS formation. Oleacein restored migration, adhesion and tube formation of EPCs diminished by angiotensin II in a concentration-dependent manner. This effect was related to NFE2-related factor 2 (Nrf2) transcription factor activation and the increase of heme oxygenase1 (HO1) expression.

Η ελευρωπαΐνη και η ελαιασΐνη μπορούν να αποκαταστήσουν τις λανθάνουσες από την αγγειοτενσΐνη II βιολογικές δράσεις των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του μονοπατιού Nrf2/heme oxygenase1

Σε αυτή την εργασία των Parzonko και της ομάδας του μελετήθηκε το κατά πόσο η ελαιασΐνη είναι ικανή να προστατέψει τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα έναντι της λανθασμένης λειτουργίας τους εξαιτίας του γηρασμού που προάγεται από το ένζυμο αγγειοτενσΐνη. Γι αυτό, έγινε καλλιέργεια των ειδικών κυτταρικών σειρών CD31(+)/VEGFR2(+), με αγγειοτενσΐνη, παρουσία ή απουσία ελαιασΐνης με κυμαινόμενη συγκέντρωση (1-10 μ M). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκτέθηκαν στην ελαιασΐνη πριν από την αγγειοτενσΐνη II έδειξαν μια σημαντική αύξηση του πολλαπλασιασμού και της δραστηριότητας της τελομεράσης και μείωση στο ποσοστό γηρασμένων κυττάρων και ενδοκυτταρικού σχηματισμού της πρωτεΐνης ROS. Η ελαιασΐνη απεκατέστησε την μετανάστευση, την προσκόλληση και σχηματισμό σωλήνων των επιθηλιακών κυττάρων που ελαττώνεται από την αγγειοτενσΐνη II, με

ένα δόσο-εξαρτώμενο τρόπο. Αυτή η δράση σχετίζεται με την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2 και την αύξηση της έκφρασης της οξυγενάσης της αίμης (HO1).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιασίνη προστατεύει τα κύτταρα από την γήρανση

Στην μελέτη των Parzonko και της ομάδας του μελετήθηκε κατά πόσο η ελαιασίνη είναι ικανή να προστατεύσει τα κύτταρα από την γήρανση και κατ'επέκταση από τον θάνατό τους. Από πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε είδικα κύτταρα φάνηκε ότι αυτά που εκτέθηκαν στην ελαιασίνη παρουσίασαν πιο μεγάλο πολλαπλασιασμό και μείωση θανάτου, με τρόπο εξαρτώμενο από την δόση που του χορηγούταν.

Η ελαιασίνη προστατεύει τα κύτταρα από την γήρανση και τον θάνατο τους με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

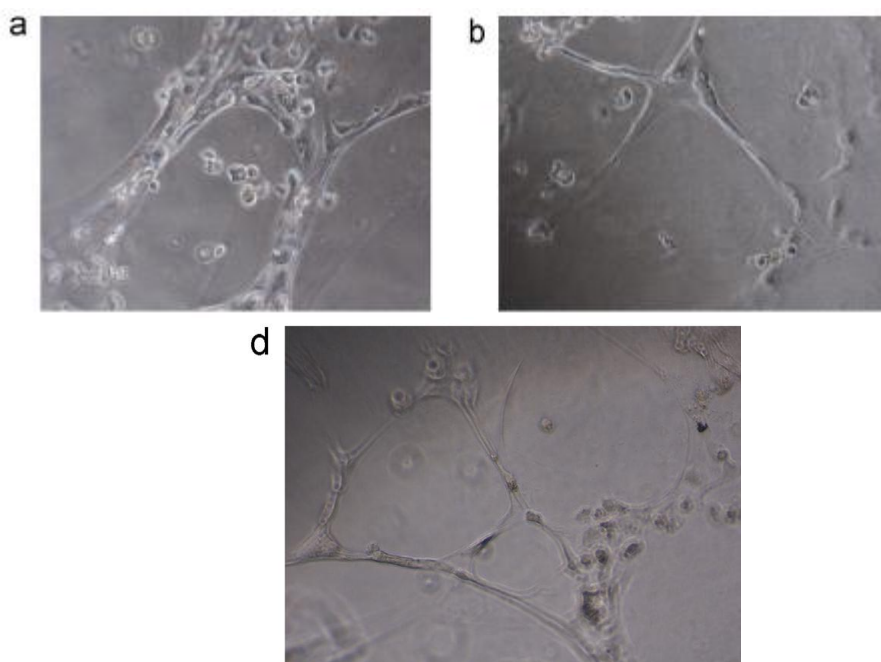


Fig. Effects of tested compounds on the angiogenesis in vitro. Representative micrographs are presented: (a) control–untreated cells; (b) angiotensin II-treated cells (1 M) (d) cells treated with oleacein (10 M) and angiotensin.

Parzonko A , Czerwińska ME, Kiss AK, Naruszewicz M. Phytomedicine. 2013

5. One-step semisynthesis of oleacein and the determination as a 5-lipoxygenase inhibitor.

5-lipoxygenase is a direct target for oleacein with an inhibitory potential (IC₅₀: 2 μM) more potent than oleocanthal and oleuropein. This enzyme catalyzes the initial steps in the biosynthesis of pro-inflammatory leukotrienes. This investigation presented here an alternative solution to isolation or total synthesis for the procurement of oleacein, thus facilitating the further development as a potential anti-inflammatory agent.

Ημισύνθεση ελαιασίνης σε ένα βήμα και προσδιορισμός της ως αναστολέας της 5-λιποξυγενάσης

Η 5-λιποξυγενάση είναι ένα ένζυμο που αποτελεί άμεσο στόχο της ελαιασίνης, αναστέλλοντας τη δράση της, IC₅₀ 2μM, που την καθιστά πιο ισχυρή από την ελαιοκανθάλη και την ελευρωπαΐνη. Το ένζυμο της 5-λιποξυγενάσης καταλύει τα αρχικά στάδια του μονοπατιού της βιοσύνθεσης των προ-φλεγμονωδών λευκοτριενίων. Η δυνατότητα εναλλακτικής απομόνωσης ή ολικής σύνθεσης της ελαιασίνης, είναι ένα γεγονός που καθιστά την περαιτέρω ανάπτυξη της ως αντιφλεγμονώδες φάρμακο.

Vougiannopoulou K et al, J Nat Prod. 2014

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιασίνη και η ισχυρή αντιφλεγμονώδης δράση της

Η ελαιασίνη αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους αναστολείς της 5-λιποξυγενάσης, ενός ενζύμου που σχετίζεται με τα πρώτα στάδια εμφάνισης φλεγμονής. Η δράση της είναι πιο ισχυρή από αυτή της ελαιοκανθάλης και της ελευρωπαΐνης, γεγονός που καθιστά αναγκαία την ανάπτυξη αντιφλεγμονώδους φαρμάκου με βάση την ελαιασίνη.

Η ελαιασίνη έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, γεγονός που καθιστά αναγκαία την ανάπτυξη αντιφλεγμονώδους φαρμάκου με βάση την ουσία αυτή.

6. Oleacein may inhibit destabilization of carotid plaques from hypertensive patients. Impact on high mobility group protein-1.

The aim this study was to investigate a potential role of oleacein in attenuation of carotid plaque destabilization ex vivo. Oleacein at the concentrations of 10 and 20 μM significantly (P < 0.001) decreased secretion of HMGB1 (up 90%), MMP-9 (up to

80%) proteins, MMP-9/NGAL complex (up to 80%) and TF protein (more than 90%) from the treated plaque, as compared to control. At the same time IL-10 and HO-1 release increased by more than 80% ($P < 0.001$).

Those results indicate that oleacein possess ability to attenuate the destabilization of carotid plaque and could be potentially useful in the reduction of ischemic stroke risk.

Η ελαιασίνη μπορεί να αναστέλλει την αποσταθεροποίηση των πλακών της καρωτίδας από ασθενείς με υπέρταση. Επίπτωση στην πρωτεΐνη HMGB1.

Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να ερευνηθεί ένα δυνητικό ρόλο της ελαιασίνης στην εξασθένηση της αποσταθεροποίησης των πλακών της καρωτίδας *ex vivo*. Η ελαιασίνη, σε συγκεντρώσεις των 10 και 20 μM , μείωσε σημαντικά ($P < 0.001$) την έκκριση των πρωτεϊνών HMGB1 (έως 90%), MMP-1 (έως 80%), και TF (>90%) και του συμπλόκου πρωτεϊνών MMP-9/NGAL (έως 80%). Παράλληλα, η απελευθέρωση των πρωτεϊνών IL-10 και HO-1 αυξήθηκε πάνω από 80% ($P < 0.001$). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν πως η ελαιασίνη έχει την δυνατότητα να εξασθενεί την αποσταθεροποίηση των πλακών της καρωτίδας και μπορεί να είναι δυνητικά χρήσιμη στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού από ισχαιμία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ελαιασίνη μπορεί να προστατεύει από ισχαιμικό εγκεφαλικό.

Η ελαιασίνη παρουσιάζει μια δράση έναντι στην αποσταθεροποίηση των πλακών της καρωτίδας, επηρεάζοντας την έκκριση ειδικών πρωτεϊνών που σχείζονται με την αθηρωμάτωση της καρωτίδας, φαινόμενο το οποίο είναι υπεύθυνο για την δημιουργία εγκεφαλικού επεισοδίου προκαλούμενο από ισχαιμία. Τα αποτελέσματα *ex vivo* πειραμάτων δείχνουν πως η ελαιασίνη έχει την δυνατότητα να εξασθενεί την αποσταθεροποίηση των πλακών της καρωτίδας και μπορεί να είναι δυνητικά χρήσιμη στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού από ισχαιμία.

Η ελαιασίνη μπορεί να προστατεύει από ισχαιμικό εγκεφαλικό, καθώς έχει την δυνατότητα να εξασθενεί την αποσταθεροποίηση των πλακών της καρωτίδας και έτσι μπορεί να είναι δυνητικά χρήσιμη στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού από ισχαιμία.

Phytomedicine. 2017 Aug 15;32:68-73. doi: 10.1016/j.phymed.2017.06.004. Epub 2017 Jun 13.

Filipek A1, Czerwińska ME1, Kiss AK1, Polański JA2, Naruszewicz M3.

LINGSTROSDE AGLYCONE – ΑΓΛΥΚΟ ΤΟΥ ΛΙΓΚΣΤΡΟΣΙΔΗ

1. Olive secoiridoids and semisynthetic bioisostere analogues for the control of metastatic breast cancer.

In the study of Busnena et al, ligstroside aglycone showed the best antimigratory activity against the highly metastatic human breast cancer cell line MDAMB231. Generally, tyrosol esters showed better activities versus carbamate analogues. Tyrosol esters with a phenolic acid containing hydrogen bond donor and/or acceptor groups at the para-position have better anticancer and c-MET protein inhibitory activities. Olive oil secoiridoids, like ligstroside aglycon, are excellent scaffolds for the design of novel c-MET inhibitors.

Σεκοϊριδοειδή του ελαιολάδου και ημισυνθετικά ανάλογα βιοϊσοστερων για τον έλεγχο του μεταστατικού καρκίνου του μαστού

Στη μελέτη των Busnena και συνεργατών, το άγλυκο του λιγκστροσίδη έδειξε την καλύτερη αντι-μεταστατική δράση έναντι των υψηλά μεταστατικών κυττάρων του καρκίνου του μαστού στην κυτταρική σειρά MDAMB231. Γενικότερα, οι εστέρες της τυροσόλης με ένα φαινολικό οξύ που περιέχουν ομάδες δεσμού υδρογόνου στην θέση πάρα- έχουν καλύτερη αντικαρκινική ανασταλτική δράση, όπως επίσης και ανασταλτική δράση της πρωτεΐνης c-MET, που σχετίζεται με κακοήθεις εκδηλώσεις. Σεκοϊριδοειδή, όπως το άγλυκο του λιγκστροσίδη είναι τέλεια πρότυπα για το σχεδιασμό νέων αναστολέων της πρωτεΐνης c-MET.

Busnena BA, Bioorg Med Chem. 2013

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άγλυκο του λιγκστροσίδη έναντι της μετάστασης του καρκίνου του μαστού

Σύμφωνα με τη μελέτη των Busnena και συνεργατών, το άγλυκο του λιγκστροσίδη εμφάνισε πολύ καλή αντιμεταστατική δράση σε πειράματα που έγιναν σε καρκινικά

κύτταρα μαστού. Ειδικότερα, λόγω της ιδιαίτερης χημικής δομής του, αναστέλλει τη δράση μιας ειδικής πρωτεΐνης, της πρωτεΐνης c-MET, που σχετίζεται με την ανάπτυξη κακοήθειας.

Το άγλυκο του λιγκστροσίδη εμφάνισε πολύ καλή αντιμεταστατική δράση σε πειράματα που έγιναν σε καρκινικά κύτταρα μαστού.

2. Anti-HER2 (*erbB-2*) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO)

Menendez et al in their study explored the ability of ligstroside aglycon to modulate HER2 tyrosine kinase receptor-induced in vitro transformed phenotype in human breast epithelial cells. Using MCF10A normal breast epithelial cells it was further determined the relationship between chemical structure of ligstroside aglycon and its inhibitory activities on the tyrosine kinase activity of the HER2 oncoprotein. When compared with untreated cells, MCF10A/HER2 cells, treated with ligstroside aglycone, grew less dense, were significantly bigger in volume and showed a profound reorganization of cell-cell contacts with the appearance of multiple extrusions. Ligstroside aglycone was one of the most active inhibitors of HER2 expression in MCF10A/HER2 cells, with a reduction 68%, and IC₅₀ 10μM. HER2 overexpression further promoted an exacerbated sensitivity to the apoptotic effects of ligstroside aglycone. These findings molecularly support epidemiological evidence revealing that ligstroside aglycon anti-breast cancer effects primarily affect the occurrence of breast tumors overexpressing the type I receptor tyrosine kinase HER2 but further suggest that its stereochemistry might provide an excellent and safe platform for the design of new HER2 targeted anti-breast cancer drugs.

Επιδράσεις φαινολικών ενώσεων απομονωμένες απευθείας από εμπορικό εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο στο ογκογονίδιο Anti-HER2 (*erbB-2*)

Οι Memendez και η ομάδα τους στη έρευνα τους μελέτησαν την ικανότητα του άγλυκου του λιγκστροσίδη να ρυθμίζει το μετασχηματισμένο φαινότυπο του υποδοχέα κινάσης τυροσίνης HER2 που προάγεται in vitro σε ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού. Με τη χρήση της φυσιολογικής κυτταρικής σειράς MCF10A του επιθηλίου του μαστού, επιπλέον, διευκρινίστηκε η σχέση ανάμεσα στη χημική δομή του άγλυκου του λιγκστροσίδη και των ανασταλτικών του επιδράσεων έναντι της δράσης κινάσης τυροσίνης της ογκογόνου πρωτεΐνης HER2. Όταν συγκρίθηκαν με φυσιολογικά κύτταρα, τα κύτταρα της σειράς MCF10A/HER2, με την

χορήγηση άγλυκου λιγκστροσίδη, μεγάλωναν με μικρότερη πυκνότητα, αυξανόταν σημαντικά σε όγκο και παρουσίαζαν ένα ανασχηματισμό των διακυτταρικών επικοινιών τους, με την εμφάνιση πολλαπλών εκβολών. Το άγλυκο του λιγκστροσίδη ήταν ένας από τους πιο δυνατούς αναστολείς της έκφρασης της HER2 πρωτεΐνης στα MCF10A/HER2 κύτταρα με μείωση κατά 68% και IC50 10μM. Η υπερέκφραση της HER2 προωθούσε μια επιπλέον επιδεινωμένη ευαισθησία στις αποπτωτικές δράσεις του άγλυκου του λιγκστροσίδη. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν μοριακά επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν πως οι δράσεις του άγλυκου του λιγκστροσίδη έναντι του καρκίνου του μαστού επηρεάζουν τα περιστατικά που οφείλονται σε υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 με δράση κινάσης τυροσίνης, αλλά και επιπλέον προτείνουν πως η στερεοχημεία του άγλυκου του λιγκστροσίδη μπορεί να παρέχει μια τέλεια και αξιόπιστη βάση για το σχεδιασμό αντικαρκινικών φαρμάκων που στοχεύουν στην HER2.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επίδραση του άγλυκου του λιγκστροσίδη σε μηχανισμούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού

Οι Memendez και η ομάδα τους μελέτησαν την ικανότητα του άγλυκου του λιγκστροσίδη να επηρεάζει τον υποδοχέα κινάσης τυροσίνης HER2, που υπάρχει σε μεγάλα ποσοστά στα καρκινικά κύτταρα του μαστού και προκαλεί τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους. Το άγλυκο του λιγκστροσίδη προκαλεί μείωση του αριθμού των υποδοχέων κατά 68%, ακόμη και σε πολύ μικρές δόσεις και τελικά τα καρκινικά κύτταρα οδηγούνται σε κυτταρικό θάνατο. Τέλος, τα στοιχεία αυτά υποστηρίζονται από πολλές επιδημιολογικές μελέτες και συνιστούν την δημιουργία φαρμάκου έναντι του καρκίνου του μαστού απαραίτητη.

Το άγλυκο του λιγκστροσίδη αναστέλλει την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού καθώς προκαλεί μείωση του αριθμού των υποδοχέων κινάσης τυροσίνης HER2, που υπάρχει σε μεγάλα ποσοστά στα καρκινικά κύτταρα του μαστού και οδηγεί στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους.

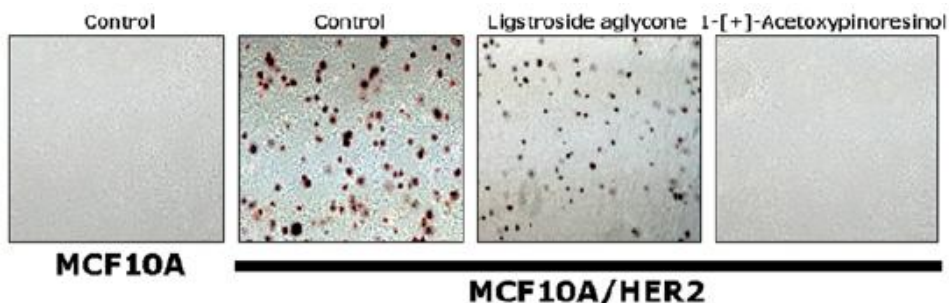


Figure. Effects of the EVOO polyphenols on the transforming ability of HER2. MCF10A/HER2 and MCF10A/pBABE matched control cells (10,000 per well) were seeded in 35-mm multi-well plates in culture medium containing 0.35% low-melting agarose over a 0.7% agarose basal layer and incubated for 14 days at 37°C in a humidified 95% O₂ 5% CO₂ atmosphere in DMEM/F12 medium supplemented with 10% horse serum + 20 ng/ml EGF in the absence or presence of 50 μM ligstroside aglycone and

50 μM 1-(+)-acetoxypinoresinol. Colonies were then stained with p-iodonitrotetrazolium violet (1 mg/ml stock diluted 1:500) for 18 h. Colonies $>50 \mu\text{m}$ in diameter were counted (see representative microphotographs).

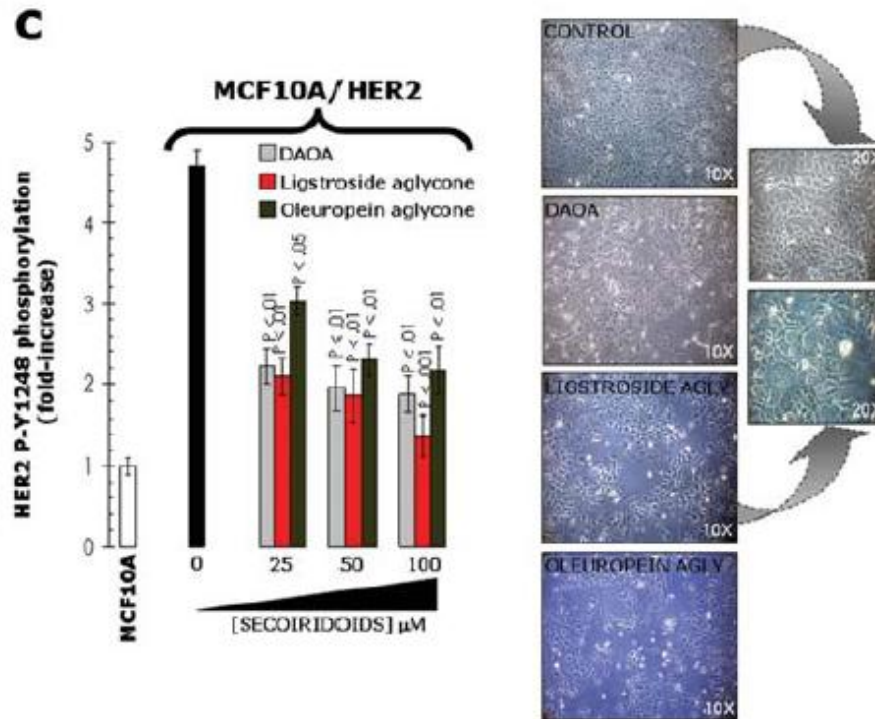


Figure. Effects of EVOO secoiridoids (c) on the activation status of HER2 tyrosine kinase. Overnight serum-starved MCF10A/HER2 cells were cultured in DMEM/F12 medium- 0.1% horse serum in the absence or presence of increasing concentrations of EVOO phenolics for 6 and 24 h. Assessment of the active/inactive status of the HER2 tyrosine kinase receptor was performed by semi-quantitatively determining the degree of phosphorylation of the 1248 tyrosine residue (Tyr1248) of HER2 by using the FACE ErbB-2 (Y1248) kit as described in 'Materials and methods'. The total HER2 antibody supplied in the FACE ErbB-2 kit allows determining HER2 phosphorylation relative to the total HER2 protein found in the cells. Data were plotted after correction for cell number (performed through use of crystal violet staining) and the measurement of phosphor-HER2 (Y1248) in untreated HER2-negative MCF10A cells was arbitrarily designed as 1.0-fold. Data are the mean (columns) and 95% confidence intervals (bars) of three independent experiments performed in duplicate. One-factor ANOVA was used to analyze differences in the relative levels of phosphor-HER2 (Y1248) in MCF10A/HER2 cells following 6 h treatment with EVOO phenolics. Statistically significant differences (one-factor ANOVA analysis) between experimental conditions and unsupplemented control cells are labeled. All statistical tests were two-sided. N.S, Not statistically significant. Figure also shows the impact of exogenous supplementation with EVOO phenolics on cell morphology of MCF10A/HER2 cells as assessed by phase contrast microscopic analysis.

Javier A Menendez et al, BMC Cancer 2008

OLEUROPEIN AGLYCON - ΑΓΛΥΚΟ ΤΗΣ ΕΛΕΥΡΩΠΑΪΝΗΣ

1. The Polyphenol Oleuropein Aglycone Protects TgCRND8 Mice against A β Plaque Pathology

In their research, Grossi et al used the double transgenic TgCRND8 mice, which overexpressing the Swedish and Indiana mutations in the human amyloid precursor protein, to examine in vivo the effects of 8 weeks dietary supplementation of oleuropein aglycone at the dose of 50 mg/kg. The dietary supplementation of oleuropein aglycone strongly improves the cognitive performance of young/ middle-aged TgCRND8 mice. Immunofluorescence analysis of cerebral tissue in these mice showed remarkably reduced β -amyloid levels and plaque deposits. Moreover, microglia migration to the plaques for phagocytosis and a remarkable reduction of the astrocyte reaction were evident. Finally, oleuropein aglycone-fed mice brain displayed an astonishingly intense autophagic reaction, as shown by the increase of autophagic markers expression and of lysosomal activity. Data obtained with cultured cells confirmed the latter evidence, suggesting mTOR regulation by oleuropein aglycone. These results support, and provide mechanistic insights into, the beneficial effects against Alzheimer-associated neurodegeneration of oleuropein aglycone.

Η πολυφαινόλη άγλυκο της ελευρωπαΐνης προστατεύει τα ποντίκια TgCRND8 έναντι της παθολογίας των Α β πλακών

Οι Grossi και συνεργάτες στην έρευνα τους για να μελετήσουν την in vivo δράση του άγλυκου της ελευρωπαΐνης χρησιμοποίησαν τα διπλά διαγονιδιακά ποντίκια TgCRND8, τα οποία υπερεκφράζουν δύο μεταλλάξεις στην πρόδρομη αμυλοειδή πρωτεΐνη του ανθρώπου, στα οποία χορήγησαν για 8 εβδομάδες άγλυκο της ελευρωπαΐνης, σε δόση 50mg/kg. Η χορήγηση του άγλυκου της ελευρωπαΐνης μέσω της διατροφής βελτιώνει εμφανέστατα την απόδοση της αντίληψης στα TgCRND8 ποντίκια νεαρής και μέσης ηλικίας. Η ανάλυση με ανοσοφθορισμό των εγκεφάλων των ποντικίων αυτών έδειξε αξιοσημείωτη μείωση στα επίπεδα και την εναπόθεση των β -αμυλοειδών πλακών. Επιπλέον, αποδείχθηκε η μετανάστευση της μικρογλοίας στις πλάκες για φαγοκύτωση και μια σημαντική μείωση στην αντίδραση των αστροκυττάρων του εγκεφάλου. Εν τέλει, τα ποντίκια που προσέλαβαν άγλυκο της ελευρωπαΐνης επέδειξαν μια έντονη αυτοφαγική αντίδραση, αφού βρέθηκε μια αύξηση έκφρασης των δεικτών αυτοφαγίας και της λυσοσωμικής δραστηριότητας. Τα δεδομένα από τις κυτταροκαλλιέργειες

επιβεβαίωσαν τις τελευταίες ενδείξεις πως το άγλυκο της ελευρωπαϊνης ρυθμίζει την πρωτεΐνη mTOR. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο του άγλυκου της ελευρωπαϊνης έναντι της νόσου Alzheimer.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πειράματα σε ποντίκια δείχνουν την ευεργετική δράση του άγλυκου της ελευρωπαϊνης στην εξέλιξη της νόσου Alzheimer

Στη μελέτη των Grossi και συνεργατών, χρησιμοποιήθηκαν ειδικά ποντίκια τα οποία παράγουν μεταλλαγμένη μια ειδική πρωτεΐνη του ανθρώπου, η οποία σχετίζεται με τη νόσο Alzheimer. Στα ποντίκια αυτά, χορηγήθηκε μέσω διατροφής για 8 εβδομάδες άγλυκο της ελευρωπαϊνης, σε δόση 50 mg/kg και παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη βελτίωση της αντίληψης τους. Επίσης, η δράση του άγλυκου της ελευρωπαϊνης στη σταθεροποίηση της εξέλιξης της νόσου εξετάστηκε και με βιοχημικές αναλύσεις στον εγκέφαλο των ποντικιών, εμφανίζοντας πολύ θετικά αποτελέσματα. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο του άγλυκου της ελευρωπαϊνης έναντι της νόσου Alzheimer.

Χορήγηση άγλυκου ελευρωπαϊνης σε ποντίκια με νόσο Alzheimer, μέσω διατροφής, εμφάνισε αξιόλογη βελτίωση της αντίληψης γεγονός που δείχνει την ευεργετική δράση του άγλυκου στην εξέλιξη της νόσου.

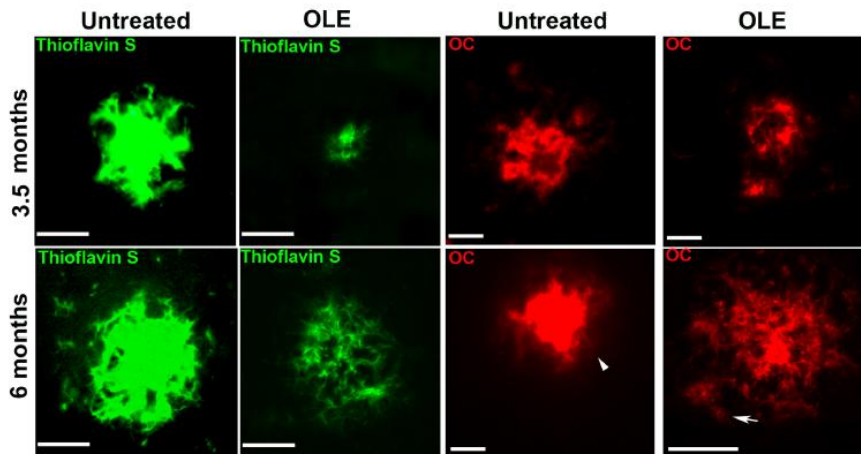


Figure. OLE modifies Ab plaque load and morphology in the brains of TgCRND8 mice. Representative photomicrographs of Thioflavin S histochemistry (green) (n = 4/group) and OC immunolabeling (red) (n = 5/group) of amyloid plaques in the cortex of untreated and OLE-fed Tg mice. In the OLE-fed Tg mice of 6 months of age several radiating plaques with ribbon-like/diffuse core and fluffy deposits (arrow) are present. Arrowhead indicates dense core amyloid plaques. Scale bars = 25 mm.

Cristina Grossi et al, 2013

2. Oleuropein aglycon prevents cytotoxic amyloid aggregation of human amylin

Here, Rigacci S. et al investigated the effects on amylin aggregation and cytotoxicity of the oleuropein aglycon. It was showed that oleuropein, when present during the aggregation of amylin, consistently prevented its cytotoxicity to RIN-5F pancreatic β -cells, as determined by the 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide test and caspase-3 activity assay. A lack of interaction with the cell membrane of amylin aggregates grown in the presence of oleuropein was shown by fluorescence microscopy and synthetic lipid vesicle permeabilization. Moreover, the ThT assay, circular dichroism analysis and electron microscopy images suggested that oleuropein interferes with amylin aggregation, resulting in a different path skipping the formation of toxic prefibrillar aggregates. These results provide a molecular basis for some of the benefits potentially coming from extra virgin olive oil consumption and pave the way to further studies on the possible pharmacological use of oleuropein to prevent or to slow down the progression of type II diabetes.

Το άγλυκο της ελευρωπαΐνης εμποδίζει την κυτταροτοξική συγκέντρωση αμυλοειδούς της αμυλίνης του ανθρώπου

Στη συγκεκριμένη μελέτη μελετήθηκαν από τους Rigacci και τους συνεργάτες της οι δράσεις του άγλυκου της ελευρωπαΐνης στη συσσώρευση και την κυτταροτοξικότητα της αμυλίνης. Η μελέτη έδειξε πως όταν το άγλυκο της ελευρωπαΐνης, υπήρχε κατά τη συσσώρευση της αμυλίνης παρεμπόδιζε την κυτταροτοξικότητα της στις κυτταρικές σειρές RIN-5F β -κυττάρων του παγκρέατος με βάση τις δοκιμασίες του 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide και της δραστηριότητας της πρωτεΐνης κασπάσης 3. Το άγλυκο της ελευρωπαΐνης εμποδίζει την αλληλεπίδραση της συσσωρευμένης αμυλίνης με την κυτταρική μεμβράνη, όπως φάνηκε από πειράματα με μικροσκοπία φθορισμού και διαλυτότητας των συνθετικών λιπιδίων. Επιπλέον, η ελευρωπαΐνη με βάση τις μεθόδους ThT, κυκλικού διχρωισμού και απεικόνισης ηλεκτρονικής μικροσκοπίας φαίνεται πως αλληλεπιδρά με τη συσσώρευση της αμυλίνης με αποτέλεσμα την αποφυγή σχηματισμού τοξικών προϊνωδών συσσωρεύσεων. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν μια μοριακή βάση για κάποια από τα οφέλη που εν δυνάμει προέρχονται από την κατανάλωση του εξαιρετικού παρθένου ελαιολάδου και ανοίγουν το δρόμο για περαιτέρω μελέτες στην πιθανή φαρμακολογική χρήση της ελευρωπαΐνης στην παρεμπόδιση ή την επιβράδυνση της προόδου του διαβήτη τύπου II.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ευεργετική δράση του άγλυκου της ελευρωπαϊνης έναντι του διαβήτη τύπου II

Στη συγκεκριμένη μελέτη μελετήθηκαν οι δράσεις του άγλυκου της ελευρωπαϊνης στη συσσώρευση και την τοξικότητα της αμυλίνης στα κύτταρα του παγκρέατος, τα οποία ελέγχουν τα επίπεδα του σακχάρου του αίματος. Η αμυλίνη είναι μια ουσία που μοιάζει αρκετά με την ινσουλίνη και όταν συσσωρεύεται στα κύτταρα του παγκρέατος δημιουργεί το αμυλοείδες, που έχει άμεση σχέση με την παθογένεια του διαβήτη τύπου II. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι το άγλυκο της ελευρωπαϊνης παρεμποδίζει την συσσώρευση της αμυλίνης και την τοξική της δράση στα παγκρεατικά κύτταρα. Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν μια μοριακή βάση για κάποια από τα οφέλη που εν δυνάμει προέρχονται από την κατανάλωση του εξαιρετικού παρθένου ελαιολάδου και ανοίγουν το δρόμο για περαιτέρω μελέτες στην πιθανή φαρμακολογική χρήση της ελευρωπαϊνης στην παρεμπόδιση ή την επιβράδυνση της προόδου του διαβήτη τύπου II.

Το άγλυκο της ελευρωπαϊνης μπορεί να παρεμποδίσει ή να επιβραδύνει την πρόοδο του διαβήτη τύπου II, καθώς παρεμποδίζει τη συσσώρευση και την τοξικότητα της αμυλίνης στα κύτταρα του παγκρέατος, ουσία που έχει άμεση σχέση με την παθογένεια της νόσου.

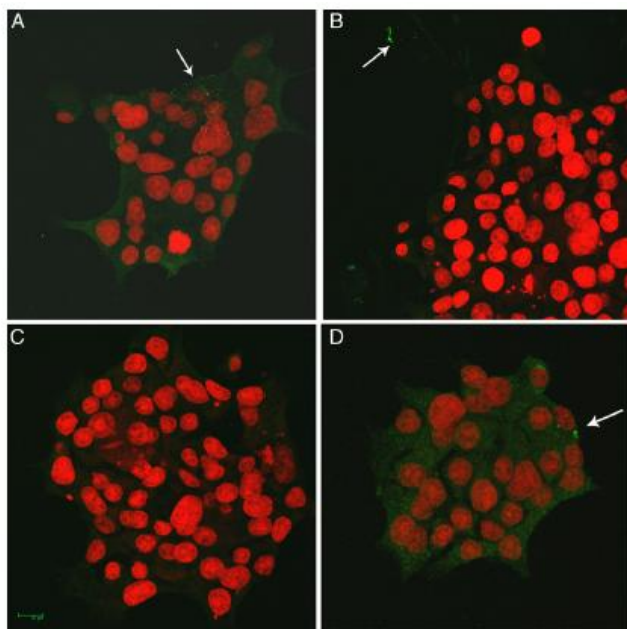


Fig. Immunofluorescence analysis of RIN-5F cells treated with hIAPP aggregates. The cells were treated with 30 min-aged hIAPP aggregates (final concentrations: 200 nM hIAPP, 1.8 μ Moleuropein). After 5 h, the cells were fixed and stained with rabbit anti-amylin and Alexafluor 488-labeled anti-rabbit antibodies. Nuclei were stained with propidium iodide. (A) Cells treated with hIAPP. (B) Cells treated with hIAPP incubated with oleuropein. (C) Control, untreated cells. (D) Cells treated with hIAPP that was aged without oleuropein and given to cells together with oleuropein.

Stefania Rigacci et al, 2009

3. Extra-virgin olive oil polyphenols inhibit HER2 (erbB-2)-induced malignant transformation in human breast epithelial cells: Relationship between the chemical structures of extra-virgin olive oil secoiridoids and lignans and their inhibitory activities on the tyrosine kinase activity of HER2

Menendez et al in their study explored the ability of oleuropein aglycon to modulate HER2 tyrosine kinase receptor-induced in vitro transformed phenotype in human breast epithelial cells. Using MCF10A normal breast epithelial cells it was further determined the relationship between chemical structure of oleuropein aglycon and its inhibitory activities on the tyrosine kinase activity of the HER2 oncoprotein. When compared with untreated cells, MCF10A/HER2 cells, treated with oleuropein aglycone, grew less dense, were significantly bigger in volume and showed a profound reorganization of cell-cell contacts with the appearance of multiple extrusions. Oleuropein aglycone was one of the most active inhibitors of HER2 expression in MCF10A/HER2 cells, with a reduction 63%, and IC50 64μM. HER2 overexpression further promoted an exacerbated sensitivity to the apoptotic effects of oleuropein aglycone. These findings molecularly support epidemiological evidence revealing that oleuropein aglycon anti-breast cancer effects primarily affect the occurrence of breast tumors overexpressing the type I receptor tyrosine kinase HER2 but further suggest that its stereochemistry might provide an excellent and safe platform for the design of new HER2 targeted anti-breast cancer drugs.

Οι πολυφαινόλες του έξτρα παρθένου ελαιολάδου αναστέλλουν το μετασχηματισμό των ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων του μαστού που επάγεται από την HER2 (erbB-2): Σχέση μεταξύ των χημικών δομών των σεκοϊριδοειδών και των λιγνάνων του έξτρα παρθένου ελαιολάδου και των ανασταλτατικών επιδράσεων στην δράση κινάσης της τυροσίνης της HER2

Οι Memendez και η ομάδα τους στη έρευνα τους μελέτησαν την ικανότητα του άγλυκου της ελευρωπαΐνης να ρυθμίζει το μετασχηματισμένο φαινότυπο του υποδοχέα κινάσης τυροσίνης HER2 που προάγεται in vitro σε ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού. Με τη χρήση της φυσιολογικής κυτταρικής σειράς MCF10A του επιθηλίου του μαστού, επιπλέον, διευκρινίστηκε η σχέση ανάμεσα στη

χημική δομή του άγλυκου της ελευρωπαϊνης και των ανασταλτικών του επιδράσεων έναντι της δράσης κινάσης τυροσίνης της ογκογόνου πρωτεΐνης HER2. Όταν συγκρίθηκαν με φυσιολογικά κύτταρα, τα κύτταρα της σειράς MCF10A/HER2, με την χορήγηση άγλυκου ελευρωπαϊνης, μεγάλωναν με μικρότερη πυκνότητα, αυξανόταν σημαντικά σε όγκο και παρουσίαζαν ένα ανασχηματισμό των διακυτταρικών επικοινωνιών τους, με την εμφάνιση πολλαπλών εκβολών. Το άγλυκο της ελευρωπαϊνης ήταν ένας από τους πιο δυνατούς αναστολείς της έκφρασης της HER2 πρωτεΐνης στα MCF10A/HER2 κύτταρα με μείωση κατά 68% και IC50 10μM. Η υπερέκφραση της HER2 προωθούσε μια επιπλέον επιδεινωμένη ευαισθησία στις αποπτωτικές δράσεις του άγλυκου της ελευρωπαϊνης. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν μοριακά επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν πως οι δράσεις του άγλυκου της ελευρωπαϊνης έναντι του καρκίνου του μαστού επηρεάζουν τα περιστατικά που οφείλονται σε υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 με δράση κινάσης τυροσίνης, αλλά και επιπλέον προτείνουν πως η στερεοχημεία του άγλυκου της ελευρωπαϊνης μπορεί να παρέχει μια τέλεια και αξιόπιστη βάση για το σχεδιασμό αντικαρκινικών φαρμάκων που στοχεύουν στην HER2.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δράση του άγλυκου της ελευρωπαϊνης σε μηχανισμούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού

Οι Memendez και η ομάδα τους μελέτησαν την ικανότητα του άγλυκου της ελευρωπαϊνης να επηρεάζει τον υποδοχέα κινάσης τυροσίνης HER2, που υπάρχει σε μεγάλα ποσοστά στα καρκινικά κύτταρα του μαστού και προκαλεί τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους. Το άγλυκο της ελευρωπαϊνης προκαλεί μείωσή του αριθμού των υποδοχέων κατά 68% ακόμη και σε πολύ μικρές δόσεις και τελικά τα καρκινικά κύτταρα οδηγούνται σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Τέλος, τα στοιχεία αυτά υποστηρίζονται από πολλές επιδημιολογικές μελέτες και συνιστούν την δημιουργία φαρμάκου έναντι του καρκίνου του μαστού απαραίτητη

Το άγλυκο της ελευρωπαϊνης αναστέλλει την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού καθώς προκαλεί μείωση του αριθμού των υποδοχέων κινάσης τυροσίνης HER2, που υπάρχει σε μεγάλα ποσοστά στα καρκινικά κύτταρα του μαστού και οδηγεί στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους.

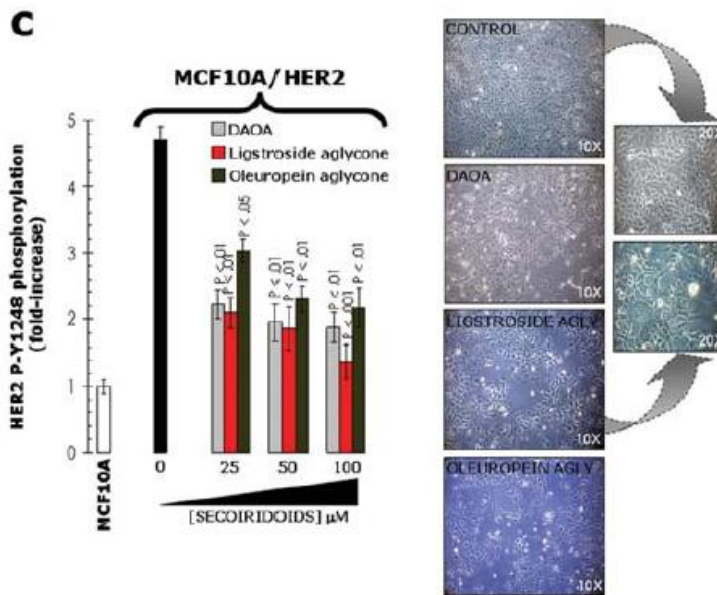


Figure. Effects of EVOO secoiridoids (c) on the activation status of HER2 tyrosine kinase. Overnight serum-starved MCF10A/HER2 cells were cultured in DMEM/F12 medium- 0.1% horse serum in the absence or presence of increasing concentrations of EVOO phenolics for 6 and 24 h. Assessment of the active/inactive status of the HER2 tyrosine kinase receptor was performed by semi-quantitatively determining the degree of degree of phosphorylation of the 1248 tyrosine residue (Tyr1248) of HER2 by using the FACE ErbB-2 (Y1248) kit as described in 'Materials and methods'. The total HER2 antibody supplied in the FACE ErbB-2 kit allows determining HER2 phosphorylation relative to the total HER2 protein found in the cells. Data were plotted after correction for cell number (performed through use of crystal violet staining) and the measurement of phosphor-HER2 (Y1248) in untreated HER2-negative MCF10A cells was arbitrarily designed as 1.0-fold. Data are the mean (columns) and 95% confidence intervals (bars) of three independent experiments performed in duplicate. One-factor ANOVA was used to analyze differences in the relative levels of phosphor-HER2 (Y1248) in MCF10A/HER2 cells following 6 h treatment with EVOO phenolics. Statistically significant differences (one-factor ANOVA analysis) between experimental conditions and unsupplemented control cells are labeled. All statistical tests were two-sided. N.S, Not statistically significant. Figure also shows the impact of exogenous supplementation with EVOO phenolics on cell morphology of MCF10A/HER2 cells as assessed by phase contrast microscopic analysis.

JAVIER A. MENENDEZ *et al*, 2008