



עבור: חברת צוף – גלובוס בע"מ (LifeMel).

### סקירה מדעית

**נושא:** סקירת הפעילות הביולוגית של מגוון חומרי טבע המצויים במוצר של LifeMel : סקירה כללית על מספר קבוצות מרכזיות תוך התמקדות במספר פעילויות ביולוגיות.

בן-שבת שמעון

המחלקה לפרמקולוגיה וביה"ס לרוקחות, הפקולטה למדעי הבריאות,

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

נשלח: 1 לאפריל 2009

---

*Bergman Campus, POB 653, Beer-Sheva, Israel, 84105*

**Tel:**

972-8-6479354

**Fax:**

972-8-6472984

**E-mail: sbs@bgu.ac.il**

קמפוס ברגמן, ת.ד. 653, באר-שבע, 84105

**טל':**

972-8-647-2984

**פקס:**

972-8-647-9354

---

*Ben-Gurion University*



## הקדמה:

חומרי טבע (דוגמת פנולים, טרפנואידים, חומצות שומן ועוד) משחקים תפקיד חשוב בטיפול ומניעה של מחלות שונות באדם (1). וויסות הפעילות במערכת החיסונית, לדוגמא, עשויה להוביל לגישות טיפול חדשות במחלות שונות. אחת האסטרטגיות בהכוונה ובהתערבות במערכת החיסונית הינה דרך שימוש בצמחי מרפא. קבוצה של צמחי מרפא, הידועה כניורומודולאטורים, משנה את הפעילות של תפקוד המערכת החיסונית דרך ויסות דינאמי של מולקולות מידע המצויות במערכת, דוגמת הציטוקינים (חלבוני התקשורת בין תאי המערכת החיסונית). גישה זו עשויה להציע הסבר להשפעות במערכת החיסונית וברקמות שונות בגוף המתקבלות משימוש בצמחי מרפא. צמחי מרפא כוללים שפע של חומרי טבע, (פנולים, טרפנואידים ושאר נוגדי חמצון) הקשורים בין היתר גם בתהליכי הגנה ובטיפול מפני מחלות כרוניות דוגמת מחלות לב וסרטן.

בסקירה כללית זו, נסרוק את הספרות היסודית והעיקרית על מספר קבוצות של חומרי טבע אשר חלקם מצוי במוצר של LifeMel ונעקוב אחר חלק מהפעילות שלהם על המערכת החיסונית, על הרכב הדם ועל תאים סרטניים, תוך התמקדות, עד כמה שאפשר, בקבוצות החומרים המצויות בצמחים העיקריים המשמשים להכנת המוצרים של LifeMel.

## מתודולוגיה:

### תכנון תהליך הסקירה

בסיסי הנתונים ששימשו לעבודה זו הם: PubMed, SciFinder, ISI web of knowledge וכן מקורות מדעיים כללים באינטרנט. המושגים ששימשו לתהליך המיפוי של המאמרים הרלוונטיים כללו את כל הביטויים הכוללים את מגוון קבוצות החומרים השונות עם או בלי הפעילות הביולוגית הנדרשת וכן בהשוואה עם המידע הרלוונטי שהתקבל עבור הצמחים העיקריים ששימשו להכנת מוצרי LifeMel (טבלה 1).

Table 1:

Main classes	Biological relevance	Main plants that were used for the feeding of the bees
Terpenoids: Monoterpene, Sesquiterpene, Tetraterpene (carotenoids).	Immunomodulators  complete blood picture	Uncaria tomentosa  Taraxacum officinale
Flavenoids; Chlorophylls	cancer	Eleutherococcus Senticosus
Fatty acids; 4-methyl-cinnamic acid		

Bergman Campus, POB 653, Beer-Sheva, Israel, 84105

Tel: 972-8-6479354  
Fax: 972-8-6472984

E-mail: sbs@bgu.ac.il

קמפוס ברגמן, ת.ד. 653, באר-שבע, 84105

טל': 972-8-647-9354  
פקס: 972-8-647-2984

  
Prof. Shabat Shiner



**1. קבוצת הטרפנואידים:**

המינוח של טרפנואידים תלוי במבנה האיזופיראן וכן במספר אטומי הפחמן המצויים במולקולה (טבלה 2). בטבע מולקולות טרפאן מעורבות כמעט בכל תגובה בין צומח לחי, צומח לצומח או צומח למיקרואורגניזמים (גורמי הגנה, פרומונים, סיגנלים תאיים וכן הלאה). טרפנואידים מצויים במגוון רחב גם בצמחים המרכזיים שמשמשים בהכנת מוצרי LifeMel (ראה לעיל' טבלה 1). המונוטרפאנים שנמצאו במוצר של LifeMel הינם: carene, sabinene, terpinene, thujene, camphene, terpineol, linalool, linalyl acetate, geranyl acetate, ocimen and citral. LifeMel הינם: cadivene, gujunene, aromadendrene and caryophyllene.

Terpenoid item	C atoms	Isoprene structures
Monoterpene: carene, sabinene, terpinene, thujene, camphene, terpineol, linalool, linalyl acetate, geranyl acetate, ocimen and citral.	10	2
Sesquiterpene: cadivene, gujunene, aromadendrene and caryophyllene	15	3
Diterpene	20	4
Triterpene	30	6
Tetraterpene (carotenoids)	40	8
Polyterpene	>40	>8

**Table 2:** Nomenclature of terpenoids



### 1.1 מונוטרפאנים וסקוויטרפאנים

מונוטרפאנים וסקוויטרפאנים הינם חומרים לא מזינים וידועים בעיקר כמרכיבים עיקריים בשמנים חיוניים. באופן כללי הסקוויטרפאנים פחות נדיפים מהמונוטרפאנים. מונוטרפאנים וסקוויטרפאנים נחקרו בעיקר בהקשר לפעילות הכימותרפית והחיסונית שלהם (3,4). לאחרונה קבוצה של מונוטרפאנים וסקוויטרפאנים בודדו גם מהצמח *Eleutherococcus senticosus* (Siberian ginseng) אחד מהצמחים הידועים בפעילות האנטי-סרטנית והחיסונית המתקבלת מהחומרים השונים המצויים בו (5).

שילוב של תזונה הכוללת חומרים רבים עשויה לעיתים לתת פעילות משמעותית העולה בהרבה על הפעילות המתקבלת מכל חומר בנפרד. רבים מהחומרים המצויים בצמח פועלים תוך שיתוף פעולה, באופן סינרגטי. המנגנון המולקולארי המתקיים במצב זה עדיין לא ברור לחלוטין, אך עם זאת מה שידוע הוא שישנו שילוב של מספר מנגנוני פעולה המובילים לבסוף לפעילות הרצויה (6). המונוטרפאנים והסקוויטרפאנים, במקרים רבים, מבצעים את פעילותן בגוף בצורה זו (6).

#### **פעילות אנטי-סרטנית של מונוטרפאנים וסקוויטרפאנים**

פעילות סנרגיסטית אנטי-סרטנית נצפתה הן במודל חיות והן ברמה התאית לאחר הזנה של מונוטרפאנים שונים (7,8,10). טיפולים אלו הובילו למניעת קליטתו של הגידול או במקרים אחרים למניעת התפתחותו של גידול קיים ואף לנסיגה בגידול הסרטני הממאיר הקיים. מתן מונוטרפאנים דרך הפה, כחומר נקי או בצורה מרוכזת בתוך פורמולציה של שמן, למכרסמים בהן בוצעה השראה של סרטן, עיכבה את התפתחות הסרטן ותופעה זו התקבלה עבור מגוון רב של סוגי סרטן שונים דוגמת סרטן השד, הכליה, העור, הריאות והקיבה (7-13). פעילות הגנתית של המונוטרפאן קרוון (carvone), שנבחן כחומר בודד, נצפתה כנגד התפתחות סרטן הריאות וסרטן הקיבה, (8) כאשר הקרוון ניתן בטיפול עוד טרם שניתן הגורם המסרטן. לימונן (limonene), כמו גם מונוטרפאנים טבעתיים אחרים, ידוע כחומר הגורם לעיכוב גדילה של סרטן המעי וסרטן השד. הפעילות האנטי סרטנית של מספר מונוטרפאנים (לימונן, קרוון ופיריליל אלוהול) נבחנה בין היתר במספר מבחנים קליניים (14-16). לימונן, קרוון ופיריליל אלוהול הינם המונוטרפאנים הנפוצים ביותר ומשמשים במחקר מגוון כנגד מחלת הסרטן. מונוטרפאנים אלו נמצאו גם בצמח *Eleutherococcus senticosus* (5). בתוך קבוצת הסקוויטרפאנים ישנה תת-קבוצה הכוללת את החומרים הסקוויטרפאן לקטונים. חומרים אלו הינם נפוצים ביותר וידועים בעיקר עקב המגוון הרחב של פעילותם האנטי סרטנית (17,18). עבודת מחקר מקיפה נעשתה במטרה לאפיין את הפעילות האנטי-סרטנית והפוטנציאל המניעתי והכימותראפי של הסקוויטרפאן לקטונים (19). הפעילות האנטי סרטנית המיוחסת לסקוויטרפאן לקטונים התקבלה הן במבחנים ברמה התאית והן במודלים של חיות.

#### **אימונומודולציה:**

ישנה קבוצה גדולה של מונוטרפאנים לה פעילות אנטי-ויראלית ואימונומודולטורית. הוכח כי מונוטרפאנים ממקור צמחי (*Plantago species*) העלו את פעילות השגשוג של תאים לימפוציטים הומאניים וכן את ההפרשה של אינטראפארו-גאמה (20). עוד נימצא כי המונוטרפאנים קרוון (carvone), לימונן (limonene) וחומצה פירילית (perillic acid), מעלים את הספירה של תאי הדם הלבנים בעכברים (21). מתן טרפנואידים לעכברים העלה את ייצור הנוגדנים הכללי, את ייצור התאים המייצרים נוגדנים בטחול וכן הוביל לשיפור ניכר בנוכחות מח העצם וזאת באופן מובהק יחסית לחיות הנורמאליות.



#### 1.2. דיטרפאנים:

המרכיב העיקרי בקבוצה זו הינו נגזרת מסיסת שומן של ויטמין A (all-trans-retinol), המרכיב המרכזי במשפחת חומרים הנקראת רטינואידים, להם מאפיינים מבניים הנגזרים ממבנה ויטמין A. לרטינואידים תפקיד חשוב בויסות הגדילה וההתמיינות של תאים נורמאליים, תאים שפירים ותאים ממאירים (22). שימוש ברטינואידים הוביל לדיכוי התפתחות הגידול במודל חיות במספר רב של סרטנים: עור, שד, מערת הפה, ריאות, ערמונית, שלפוחית, כבד ולבלב (23,24). מספר רטינואידים אף הראו יעילות גבוהה בעיכוב ההתפתחות של תאי סרטן ראשוניים בעור, בתאי סרטן הריאות ובתאי סרטן השד (25,26). בנוסף הראו הדיטרפאנים פעילות אנטי-חמצונית. במערכת ההגנה של הגוף משתתפים מספר דיטרפאנים הפועלים כחומרים נוגדי חמצון אם בצורה ראשונית ישירה אם תוך שילוב מסלולים שונים בתהליך סנרגטי (27).

#### 1.3. טריטרפאנים:

טריטרפאנים הינם חומרים מקדימים לסטרואידים הן בצמחים והן בבעלי חיים. טריטרפאנואידים ספונינים הינם טריטרפאנים השייכים לקבוצת חומרים ספונינים המזוהים כחומרים הפעילים ביותר מבין החומרים המצויים בצמח *Eleutherococcus senticosus* (28). הג'ין-סאנג הסבירי (הרוסי), *Eleutherococcus senticosus*, מכיל בשורש ובקנה השורש קבוצות פולי-פנוליות (ראה פלבנואידים להלן), פולי-סוכרים, וכן טרפאנואידים ספונינים. הספונינים מנותבים כיום לשימוש כחומרים כמוטראפיים וזאת עקב פעילותם הציטוטוקסית הספציפית ויכולתם לגרום לתמותת תאים (29-31). כפי שצוין לעיל החומרים הפעילים ביולוגית בצמח *Eleutherococcus senticosus* מהווים תערובת של ג'ינסנוסידים (ginsenosides), שהם למעשה הטרפאנואידים הספונינים. הג'ינסנוסידים הראו פעילות אנטי-שגשוגית בתאי קרצינומה של הערמונית (LNCaP) וגרמו לעיכוב בגדילה והתפתחות של התאים הסרטניים (32). כמו כן נימצא כי החומרים הפעילים בצמח *Eleutherococcus senticosus* (הפולי-פנולים והג'ינסנוסידים) הציגו תכונות אימונומודולטוריות באנשים בריאים (32). בעבודה זו נימצא כי מתקיימת עלייה משמעותית בכל הפרמטרים שנבחנו בתאי המערכת החיסונית. ממצאים ממספר מבחנים קליניים תמכו בשימוש במיצויים של הצמח הנ"ל כשלב נלווה להקלה הן בתהליך הטיפול הכימותראפי והן בטיפול ההקרנה המתקיימים בחולי סרטן והידועים כמחלישי המערכת החיסונית. מבחנים נוספים שנערכו עם מיצוי הצמח *Eleutherococcus senticosus* הראו הגברה בפעילות האנטי-סרטנית בכלל ובטיפול כנגד גרורות בפרט, כמו כן נצפתה האצה של תהליך ההחלמה בפרמטרים השונים בהרכב הדם, דוגמת ספירת לויקוציטים (32).

#### 1.4. טטראטרפאנים:

טטראטרפאנים הם למעשה קבוצת הקרוטנואידים המהווים למעשה את חומרי הצבע הטבעיים בצמח. הקרוטנואידים מצויים בשפע ומוכרים כפיגמנטים של הצמח. הקרוטנואידים ידועים כנוגדי חמצון טובים ועושים את פעולתם בשני מסלולים עיקריים – דיכוי (quenching) הרדיקלים במנגנון פסיקאלי ובמנגנון כימי (33,34). קבוצת הקרוטנואידים מצויה אף היא במוצר LifeMel. לימודים אפידמיולוגיים הראו שהקרוטנואידים הינם חומרים בעלי פוטנציאל למניעת סרטן (35,36). הפעילות האנטי סרטנית המיוחסת לקרוטנואידים מתרכזת בנגזרת הקרוטנואידית לוטאין (lutein) (37). צריכת הקרוטנואידים ידועה גם בהשפעתה על התפתחות סרטן הערמונית, אך עיקר הפעילות מתייחסת לחומר ליקופן (lycopene) (38). הקרוטנואידים מציגים פעילויות ביולוגיות נוספות, שאינן קשורות בפעילות נוגדת החמצון שלהם, ועשויות להועיל במניעת מחלות שונות. ישנו עניין הולך וגדל בפעילות הקרוטנואידים כחומרים אימונומודולטוריים (39-41). בטא-קרופן, לדוגמה, מסוגל להגביר את התגובה החיסונית התאית, במיוחד באנשים מבוגרים. תוספי מזון הכוללים את קבוצת הקרוטנואידים מובילים לעליה משמעותית בפעילות הלימפוציטים הציטוטוקסיים (natural killer cells) להם תפקיד חשוב בדחיית גידולים סרטניים וכן כנגד תאים שנדבקו בנגיף. פעילותם בולטת בעיקר



בקרב חולי איידס, HIV, להם רמה טבעית נמוכה של בטא-קרופן בפלסמה מה שמונע פעילות נוגדת חמצון יעילה, משום כך תזונה הכוללת קרטנואידים עשויה לסייע לחולים אלו.

פעילותו האימונומודולטורית של מיצוי קרטנואידים מגזר נבחנה אף היא בחולדות ובוצעה אנליזה של פרמטרים חיסוניים שונים בדם (42). עלייה משמעותית נצפתה באחוז הלימפוציטים, מונוציטים, נטרופילים ובספירה של תסיות הדם, בקבוצה שקיבלה קרטנואידים שמקורם במיצוי גזר, וזאת בהשוואה לקבוצת הקנטרול, מה שמצביע באופן ברור כי לקרטנואידים השפעות טובות על המערכת החיסונית.

## 2. פלבנואידים

פלבנואידים שייכים לקבוצת חומרי הטבע המכילים מבנים פנולים מגוונים (פולי פנולים) ומצויים במקורות רבים דוגמת פירות, ירקות, שורשים, תה ויין (43). פלבנואידים יכולים להיות מחולקים למגוון קבוצות על בסיס המבנה המולקולארי שלהם (44). ארבעת הקבוצות העיקריות של הפלבנואידים מצוינים בטבלה מס' 3. פלבנואידים נמצאו גם בתוך המוצר של LifeMel כמו גם בצמחים העיקריים המשמשים ליצור מוצר ה-LifeMel (ראה לעיל טבלה מס' 1).

Group	compounds
Flavones	Apigenin; chrysin; kaempferol; Luteolin; myricetin; rutin; sibelin; quercetin
Flavanones	Fisetin; hesperetin; narigin; naringenin; taxifolin
Catechins	Catechin; epicatechin; epigallocatechin gallate
Anthocyanins	Cyaniding; dephinidin; malvidin; palargonidin; peonidin; petunidin

**טבלה 3:** קבוצות של פלבנואידים עיקריים וחומרים שונים בכל קבוצה.

## פעילות אנטיסרטנית:

מבין מגוון רב של מנגנוני פעולה, הפלבנואידים ידועים ביכולתם ליצור פעילות אנטי-סרטנית כולל תכונות מניעתיות ופעילות על תהליכי המיון של התאים הסרטניים. נימצא כי המיצוי של עלי הצמח *Taraxacum officinale*, המכיל כמות גדולה של פלבנואידים, גורם לירידה משמעותית בקצב הגדילה של תאי סרטן השד MCF-7 וכמו כן גורם לחסימת תהליך הפלישה ויצירת הגרורות בתאי סרטן הערמונית LNCaP (45).

## הפרעות במערכת החיסונית:

שימוש במיצוי משורש הצמח *Uncaria tomentosa* הכולל כמות גדולה של פלבנואידים בנוסף לחומרים השונים, הראה יתרון תרפויטי בחולים הסובלים מזיהום ויראלי מסוג HIV, הרפס או זוסטר (46). המיצוי הוריד את רמות הנוטראפילים באנשים עם רמות גבוהות של תאים אלו (>9000 cells/ $\mu$ L), כאשר באנשים להם רמות נמוכות של תאים אלו (<4000 cells/ $\mu$ L) נצפתה עלייה לרמה הנורמלית. כמו כן הראו מבחנים אלו כי הספירה היחסית והאבסולוטית של לימפוציטים עלתה באופן משמעותי (47).

Bergman Campus, POB 653, Beer-Sheva, Israel, 84105

Tel:

Fax:

972-8-6479354

972-8-6472984

E-mail: [sbs@bgu.ac.il](mailto:sbs@bgu.ac.il)

קמפוס ברגמן, ת.ד. 653, באר-שבע, 84105

פקס:

טל':

972-8-647-2984

972-8-647-9354

  
Prof. Shabat Shiner



### **אפנון (וויסות) במערכת החיסונית:**

מיצוי מימי של קליפת העץ *Uncaria tomentosa* הכולל רמה גבוהה של פלבנואידים, שימש כמחולל ומפעיל מתווכים שונים לקבלת אפנון במערכת החיסונית. מבחנים שונים הראו כי טיפול ב- C-Med-100 (מיצוי קליפת העץ של *Uncaria tomentosa*) האריך באופן מובהק את הישרדותם של הלימפוציטים ללא הגדלת קצב השגשוג שלהם, ולכן הוצע כחלק מטיפול קליני פוטנציאלי להאצת ההחלמה של חולים הסובלים מלויקופניה (48,49).

בניסוי אחר אשר עקב אחר התכונות האימונומודולטוריות של הצמח *Garcinia kola Heckel (Clusiaceae)*, נמצא כי מתן של קולוירון (kolaviron), המהווה תערובת של שלושה פלבנואידים, שיפר את מצב הלויקופניה, שהושרתה על ידי החומר cyclophosphamide, והגדיל את הספירה של הלימפוציטים בחולדות. ניסוי זה מצביע על כך שניתן לרתום את הפלבנואידים לתועלתם של חולים הסובלים מבעיות במערכת החיסונית (50).

### **3. חומצות שומן.**

חומצות שומן הן סוג של שומנים או לפידיים הכוללים שרשראות רוויות או בלתי-רוויות. היכולת של מספר חומצות שומן להשפיע על המערכת החיסונית וכן על הפעילות התאית המגוונת המיוחסת למערכת החיסונית ידועה ונחקרה באופן נרחב במשך ה-30 שנה האחרונות. רוב המחקר בנושא זה התרכז בעיקר על קבוצה אחת של חומצות שומן, חומצות השומן הבלתי רוויות מסוג אומגא-3 (n-3 PUFAs). תזונה הכוללת חומצות שומן מאפנתת תגובות חיסוניות דרך אחד או יותר משלושת המנגנונים המולקולאריים הבאים: א) שינוי הרכב הממבראנה או תפקודה, ב) שינוי ביצור האיזוקואידים, ג) ושינוי בביוסינטיזה של הציטוקינים (51).

*Taraxacum officinale*, אחד מהצמחים העיקריים המשמשים לקבלת מוצר ה-LifeMel, מוצע כרכיב של תזונה עקב הכמות הגדולה של מינרלים, סיבים, ויטמינים וחומצות שומן חיוניות המצויה בו (52). חומצות שומן בלתי רוויות המצויות בצמח זה מהוות כ-68% מהכמות הכללית כאשר החומצה המצויה באחוז הגבוהה ביותר היא החומצה הלינולאנית (50%), חומצת שומן החיונית מאוד לבריאות. נימצא כי כמות גבוהה של חומצה לינולאנית באוכל מעלה את כמותה בטסיות הדם מה שמוביל לירידה בקצב הסינטיזה של הטרומבוקסאן וכן בקצב האגריגציה, בדרך זו יורדת באופן משמעותי האפשרות לפקקת (טרומבוזיס) (53).

### **4. כלורופילים.**

כלורופילים (אף הם מצויים במוצר של LifeMel) הינם פיגמנטים ירוקים המצויים בצמחים, אצות וציאנובקטריות. ישנם חמישה סוגים של כלורופילים, הנבדלים ביניהם בקבוצות הפונקציונליות הקשורות למבנה הפורפירין שלהם. כלורופיל ונגזרות סמי-סינטיטיות שלו (דוגמת הכלורופילין שהוא תערובת מלאחי נתרן-נחושת של כלורופיל) ידועות בפעילות הביולוגית המגוונת שלהם. לכלורופילין פעילות חיובית כנגד חומרים מסרטנים וכן כנגד תהליכים מסרטנים שונים. על ידי קישור לחומרים מסרטנים גורם הכלורופיל לזמינות ביולוגית נמוכה של אותם חומרים מסרטנים ובכך מונע את נוכחותם בגוף. הכלורופילים הראו פעילות הגנתית כנגד נזק הנגרם ל-DNA מתהליך קרינה או מחומר כימי רעיל. כמו כן נימצא כי הכלורופילין עשוי לפעול כאימונומודולטור וכן לפעול כנגד שינויים הנוצרים בעקבות קרינה והמובילים לדיכוי המערכת החיסונית.

**Bergman Campus, POB 653, Beer-Sheva, Israel, 84105**

**Tel:** 972-8-6479354  
**Fax:** 972-8-6472984

**E-mail:** sbs@bgu.ac.il

**קמפוס ברגמן, ת.ד. 653, באר-שבע, 84105**

**טל':** 972-8-647-9354  
**פקס:** 972-8-647-2984

  
Prof. Shabat Shiner



**References:**

1. Newman DJ. et. al. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat Prod Rep* 2000; 17(3): 215–234.
2. Kevin Spelman, MS et. al. Modulation of Cytokine Expression by Traditional Medicines: A Review of Herbal Immunomodulators. *Alternative Medicine Review* . 2006; 11; 128-15.
3. Pamela L. et. al. Prevention and Therapy of Cancer by Dietary Monoterpenes. *J. Nutr.* 1999; 129: 775S–778S.
4. Wagner K.H. et al. Biological Relevance of Terpenoids. *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 95–106.
5. Richter R. et. al. Essential Oil Composition of *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim Roots. *Journal of Essential Oil Research: JEOR*, May/June 2007.
6. Theo M. et. al. Mechanisms of combined action of different chemopreventive dietary compounds. *Eur J Nutr.* 2008; 47 (Suppl 2):51–59.
7. Maltzman TH. Et. al. The prevention of nitrosomethylurea- induced mammary tumors by dlimonene and orange oil. *Carcinogenesis* 1989; 10:781–783.
8. Wattenberg LW. et. al. Inhibition of N-nitrosodiethylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulfur compounds and monoterpenes. *Cancer Res* 1986; 49: 2689–2692.
9. Reddy B.S. et. al. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary perillyl alcohol. *Cancer Res.* 1997; 57. 420-425.
10. Burke Y.D. et. al. Inhibition of pancreatic cancer growth by the dietary isoprenoids famesol and geraniol. *Lipids* 1997 3: 151-156.
11. Crowell P.L. et. al. Chemoprevention and therapy of cancer by D-limonene. *Crit. Rev. Oncog.* 1994; 5: 1-22.
12. Mills J.J. et. al. Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol. *Cancer Res.* 1995; 55: 979-983.
13. Ripple G.H. et al. Phase I clinical trial of perillyl alcohol administered daily. *Clin Cancer Res.* 1998; 4(5):1159-64.
14. Cerda S.R. et. al. Regulation of cholesterol synthesis in four colonic adenocarcinoma cell lines. *Lipids* 1995; 30: 1083–1092.
15. Crowell P.L. et. al. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. *J Nutr* 1999;129: 775S–778S.
16. Gould M.N. et. al. Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes. *Environ Health Perspect* 1997;105(suppl 4):977–979.
17. Abraham W.R. et al. Bioactive sesquiterpenes produced by fungi: are they useful for humans as well? *Curr Med Chem* 2001;8(6):583–606.
18. Asakawa Y. et al. Sesquiterpene lactones and acetogenin lactones from the Hepaticae and chemosystematics of the liverworts *Frullania*, *Plagiochila* and *Porella*. *Heterocycles* 2001;54(2):1057.
19. Zhang, S et al. Anti-Cancer Potential of Sesquiterpene Lactones: Bioactivity and Molecular Mechanisms. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents.* 2005; Volume 5: pp. 239-249(11).

---

**Bergman Campus, POB 653, Beer-Sheva, Israel, 84105**

**Tel:** 972-8-6479354  
**Fax:** 972-8-6472984

**E-mail:** sbs@bgu.ac.il

קמפוס ברגמן, ת.ד. 653, באר-שבע, 84105  
טל': 972-8-647-9354  
פקס: 972-8-647-2984

---

*Barak Shabat*





20. Chiang L.C. et al. Immunomodulatory activities of flavonoids, monoterpenoids, triterpenoids, iridoid glycosides and phenolic compounds of *Plantago* species. *Planta Med.* 2003;69(7):600-4.
21. Raphael T.J. et al. Immunomodulatory activity of naturally occurring monoterpenes carvone, limonene, and perillic acid. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2003; 25(2):285-94.
22. Sun S.Y. et al. Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41:41-55.
23. Zheng Y. et al. Effect of retinoids on AOM-induced colon cancer in rats: Modulation of cell proliferation, apoptosis and aberrant crypt foci. *Carcinogenesis* 1999; 20:255-260.
24. Lippman S.M. Advances in the development of retinoids as chemopreventive agents. *J Nutr* 2000; 130:479S-482S.
25. Pastorino U. et al. Lung cancer chemoprevention. *Cancer Treat Res* 1995; 72:43-74.
26. Veronesi U. et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1847-1856.
27. Masuda T. et al. Antioxidant mechanism of carnosic acid: Structural identification of two oxidation products. *J Agric Food Chem* 2001; 49:5560-5565.
28. Seo J.W. et al. Overexpression of squalene synthase in *Eleutherococcus senticosus* increases phytosterol and triterpene accumulation. *Phytochemistry.* 2005 ; 66(8):869-77.
29. Shibata S. et al. Chemistry and cancer preventing activities of ginseng saponins and some related triterpenoid compounds. *J. Korean Med. Sci.* 2001; 16, S28-S37.
30. Mujoo K. et al. Triterpenoid Saponins from *Acacia victoriae* (Benth) Decrease Tumor Cell Proliferation and Induce Apoptosis. *Cancer Research.* 2001; 61: p5486-549.
31. Jing C. et al. Apoptosis Induced by Dioscin in Hela Cells *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25(2): 193-196.
32. Liu W.K. et al. Anti-proliferative effect of ginseng saponins on human prostate cancer cell line. *Life Sciences.* 2000; 67: 1297-1306.
33. Diplock A.T. et al. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Br J Nutr* 1998; 80(suppl 1):S77-S112.
34. Miller N.J. et al. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett* 1996; 384:240-242.
35. Omenn G.S. et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:1550-1559.
36. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-1035.
37. Slattery M.L. et al. Carotenoids and colon cancer. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:575-582.
38. Giovannucci E. et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1767-1776.

---

**Bergman Campus, POB 653, Beer-Sheva, Israel, 84105**

**Tel:** 972-8-6479354  
**Fax:** 972-8-6472984

**E-mail:** sbs@bgu.ac.il

**קמפוס ברגמן, ת.ד. 653, באר-שבע, 84105**

**טל':** 972-8-647-9354  
**פקס:** 972-8-647-2984

  
Prof. Shabat Shiner



39. Hughes D.A. et al. The effect of beta-carotene supplementation on the immune function of blood monocytes from healthy male nonsmokers. *J Lab Clin Med* 1997; 129:309-317.
40. Hughes D.A. Effects of carotenoids on human immune function. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 713-718.
41. Watson R.R. et al. Effect of beta-carotene on lymphocyte subpopulations in elderly humans: Evidence for a dose-response relationship. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:90-94.
42. Ekam V.S. et al. Comparative effect of carotenoid complex from Golden Neo-Life Dynamite (GNLD) and carrot extracted carotenoids on immune parameters in albino Wistar rats. *Niger J Physiol Sci.* 2006; 21(1-2):1-4.
43. Middleton E.J. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol* 1998; 439:175-82.
44. Rice-Evans C.A. et al. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:933-56.
45. Sigstedt S.C. *Int J Oncol.* 2008 ; 32(5):1085-90.
46. Pharmaka I. et al. *Krallendorn, Uncaria tomentosa (Willd.) DC mod. Pent. Root Extract: Report on Experiences with Probands.* Volders/Tirol, Austria: Immondal Pharmaka GmbH, 1996; pp. 1- 20.
47. Keplinger K. et al. *Uncaria tomentosa (Willd.) DC.* – Ethnomedical use and new pharmacological, toxicological and botanical results. *Journal of Ethnopharmacology.* 1999; 64: 23-34.
48. Akesson Ch. et al. C-Med 100, a hot water extract of *Uncaria tomentosa*, prolongs lymphocyte survival in vivo. *Phytomedicine.* 2003; 10(1):23-33.
49. Sheng Y. et al. Treatment of chemotherapy-induced leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine.* 2000; 7(2):137-43
50. Nworu C.S. et al. Immunomodulatory activities of kolaviron, a mixture of three related biflavonoids of *Garcinia kola* Heckel. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2008; 30(2):317-32.
51. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu. Rev. Nutr.* 2006; 26:45–73.
52. Escudero N.L. et al. *Taraxacum officinale* as a food source. *Plant Foods for Human Nutrition.* 2003; 58: 1–10.
53. Thijssen M.A. et al. Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on markers of thrombotic tendency in healthy human subjects. *J Nutr.* 2005 ;135(12):2805-11.

---

**Bergman Campus, POB 653, Beer-Sheva, Israel, 84105**

**Tel:** 972-8-6479354  
**Fax:** 972-8-6472984

**E-mail:** sbs@bgu.ac.il

**קמפוס ברגמן, ת.ד. 653, באר-שבע, 84105**

**טל':** 972-8-647-9354  
**פקס:** 972-8-647-2984

  
Prof. Shabat Shiner