



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ανάπτυξη υπολογιστικής εφαρμογής  
με βάση δεδομένων φυσικών προϊόντων  
με αντικαρκινική δράση**

**Θεοφυλάκτου Διονυσία**

**Επιβλέπων :** Γεωργακίλας Αλεξανδρος  
Αν.Καθηγητής, Σ.Ε.Μ.Φ.Ε., Ε.Μ.Π.

**ΑΘΗΝΑ 2019**





**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Θεοφυλάκτου Διονυσία

**Ανάπτυξη υπολογιστικής εφαρμογής  
με βάση δεδομένων φυσικών προϊόντων  
με αντικαρκινική δράση**

**Επιβλέπων :** Γεωργακίλας Αλεξ., Αν. Καθηγητής, ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Αλέξανδρος Γεωργακίλας  
Αναληρωτής Καθηγητής  
Ε.Μ.Π.

Αθανασία Παυλοπούλου  
Assistant Professor  
Dokuz Eylul University

Κων/νος Αναγνωστόπουλος  
Αναληρωτής Καθηγητής  
Ε.Μ.Π.

ΑΘΗΝΑ 2019



### Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Αλέξανδρο Γεωργακίλα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας, την ενίσχυση και την παρότρυνση του να ανοίξω τους ακαδημαϊκούς μου ορίζοντες.

Θα ήθελα επίσης, να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς την Καθηγήτρια Αθανασία Παυλοπούλου για την εμπιστοσύνη της, τον χρόνο που ξόδεψε στην συνεπίβλεψη και όλη την πολύτιμη βοήθεια που μου πρόσφερε απλόχερα για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Καθηγητή Κωνσταντίνο Αναγνωστόπουλο για τη συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πατέρα μου για την πολύτιμη αγάπη του, την συμπαράστασή του και αμέριστη υπομονή του όλα τα χρόνια των σπουδών μου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην Ξένια και στον Γιώργο για πολλούς λόγους, αλλά στην παρούσα χρονική περίοδο για την υπομονή που επέδειξαν.

Τέλος, όλη η προσπάθεια και η παρούσα εργασία αφιερώνεται στον άνθρωπο που ήταν και είναι η αφετηρία μου, στην μνήμη της μητέρας μου Δήμητρας Κουλούρη.



## Περίληψη

Ο καρκίνος αντιπροσωπεύει μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Παρά τη διαθεσιμότητα θεραπευτικών αντικαρκινικών φαρμάκων, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου αυξάνεται σταδιακά. Σήμερα, οι ερευνητικές προσπάθειες κατευθύνονται προς την ανακάλυψη χημικών ουσιών προερχόμενων από φυσικά προϊόντα με αντικαρκινική δράση. Φυσικά προϊόντα όπως τα φρούτα και τα λαχανικά συνιστώνται για την πρόληψη του καρκίνου και άλλων ασθενειών, όμως τα ενεργά συστατικά τους (σε μοριακό επίπεδο) και οι μηχανισμοί δράσης τους είναι λιγότερο κατανοητοί. Η εκτεταμένη έρευνα κατά τη διάρκεια του τελευταίου μισού αιώνα έχει εντοπίσει διάφορους μοριακούς στόχους που μπορούν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν όχι μόνο για την πρόληψη του καρκίνου αλλά και για τη θεραπεία. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, πραγματοποιήθηκε με μη αυτοματοποιημένο τρόπο βιβλιογραφική αναζήτηση για τη δράση των φυσικών προϊόντων σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Τα δεδομένα που συλλέχτηκαν περιλαμβάνουν τα φυσικά προϊόντα, τα δραστικά συστατικά τους, τους τύπους καρκίνων που επηρεάζουν και τα αντίστοιχα πειραματικά επαληθευμένα γονίδια-στόχους. Με βάση όλη αυτήν την πληροφορία αναπτύξαμε την εφαρμογή NATURAL PRODUCTS με τη βάση δεδομένων NaturaProDB στην οποία ο χρήστης έχει την δυνατότητα να ανακτά όλα τα δεδομένα που συλλέχτηκαν. Τέλος περιγράφονται τα κυριότερα σηματοδοτικά μονοπάτια και μοριακοί στόχοι που ρυθμίζονται από τα φυσικά προϊόντα, υποδεικνύοντας τη δράση τους, τόσο για την πρόληψη όσο και τη θεραπεία του καρκίνου.





## **Abstract**

Cancer represents one of the leading causes of death globally. Despite the availability of anticancer therapeutics, cancer incidence is increasing gradually. Nowadays, research efforts are directed towards the discovery of naturally-derived chemical compounds with anticancer potential. Natural products such as fruits and vegetables are recommended for prevention of cancer and other diseases, but their active ingredients (at the molecular level) and their mechanisms of action less well understood. Extensive research during the last half century has identified various molecular targets that can potentially be used not only for the prevention of cancer but also for treatment. In this thesis, a bibliographical search was made manually for the effect of natural products on specific forms of cancer. The data collected included natural products, their active ingredients, the types of cancers they affect, and their corresponding verified target genes. Based on this information we have developed the NATURAL PRODUCTS application with the NaturaProDB database in which the user is able to retrieve all the collected data. Finally, the main signaling pathways and molecular targets regulated by natural products are described, indicating their action, both in the prevention and in the treatment of cancer.



# Περιεχόμενα

<b>1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ .....</b>	<b>2</b>
1.1 ΓΟΝΙΔΙΑ .....	2
1.2 ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ .....	2
1.3 ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΔΟΓΜΑ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ .....	3
1.4 ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ.....	3
1.5 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ .....	6
<b>2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ .....</b>	<b>7</b>
2.1 ΓΕΝΙΚΑ .....	8
2.2 Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ .....	8
2.2.1 Ογκογονίδια.....	8
2.2.2 Ογκοκατασταλτικά γονίδια.....	9
2.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ .....	10
2.4 ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ .....	14
<b>3. ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ .....</b>	<b>15</b>
3.1 ΓΕΝΙΚΑ .....	15
3.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ .....	15
3.3 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ .....	16
3.4 ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ .....	17
<b>4. ΠΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....</b>	<b>19</b>
4.1 ΓΕΝΙΚΑ .....	19
4.2 NCBI.....	19
4.3 PUBMED .....	19
4.4 ΤΑΧΟΝΟΜΥ .....	20
4.5 MESH .....	20
4.6 HGNC.....	20
4.7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ .....	20
4.8 ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	20
4.9 ΤΑΞΙΝΟΜΙΣΗ .....	21
4.10 ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	21
<b>5. Η ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ NATURAPRODB .....</b>	<b>34</b>
5.1 ΓΕΝΙΚΑ .....	34
5.2 MICROSOFT SQL SERVER .....	34
5.3 ΓΛΩΣΣΑ SQL .....	35
5.4 ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ NATURAPRODB.....	35
5.5 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΙΝΑΚΑ DATA .....	36
5.6 ΕΙΣΑΓΩΓΗ, ΔΙΑΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	37
5.6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	37
5.6.2 ΔΙΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	37
5.6.3 ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ .....	38
5.7 ΕΞΑΓΩΓΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	38
5.8 ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΥ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΟΝΟΠΑΤΙΩΝ.....	43
5.8.1 WebGestalt .....	43
5.9 ΑΠΟΙΚΟΝΙΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ (STRING) .....	45

<b>6. Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ NATURAL PRODUCTS .....</b>	<b>47</b>
6.1 ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ .....	47
6.1.1 Microsoft Visual Studio .....	47
6.1.2 .NET .....	47
6.1.3 Visual C# .....	48
6.1.4 Windows Forms Applications .....	48
6.2 ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ .....	49
<b>7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>55</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α .....</b>	<b>59</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β .....</b>	<b>84</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ .....</b>	<b>87</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>88</b>

## Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1.1 Κεντρικό Δόγμα της βιολογίας.	3
Εικόνα 1.2 Μηχανισμός σύνθεσης πρωτεϊνών στα ευκαρυωτικά κύτταρα..	4
Εικόνα 2.1 Διαδεδομένοι τύποι καρκίνου στην Ελλάδα.	7
<b>Εικόνα 5.1</b> Κατανομή φυσικών προϊόντων	41
<b>Εικόνα 5.2</b> Κατανομή εμπλεκόμενων γονιδίων-στόχων	42
Εικόνα 5.3 Υπερεκπροσώπηση / εμπλουτισμός βιολογικών μονοπατιών στο σύνολο γονιδίων-στόχων που σχετίζονται με τον καρκίνο.	44
<b>Εικόνα 5.4</b> Βιολογικό δίκτυο των διαφορετικά εκφρασμένων γονιδίων-στόχων όπως προέκυψαν από το σύνολο των δεδομένων που συλλέχθηκαν.	45
<b>Εικόνα 6.1</b> Αρχική οθόνη	49
<b>Εικόνα 6.2</b> Dairy products	50
<b>Εικόνα 6.3</b> Οθόνη αναζήτησης	50
<b>Εικόνα 6.4</b> Εξαγωγή	51
<b>Εικόνα 6.5</b> Τροποποίηση	51
<b>Εικόνα 6.6</b> Οθόνη τροποποίησης	51
Εικόνα 6.7 α) Καταχώρηση, β) Διαγραφή, γ) Συγκεκριμένες πληροφορίες	52
Εικόνα 6.8 Οθόνη συγκεκριμένων πληροφοριών	52
<b>Εικόνα 6.9</b> Οθόνη target genes	53
Εικόνα 6.10 Σύνολο πληροφοριών	54

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 4.1 ΛΑΧΑΝΙΚΑ ΚΑΙ ΦΡΟΥΤΑ	22
Πίνακας 4.2 ΒΟΤΑΝΑ	26
Πίνακας 4.3 ΜΠΑΧΑΡΙΚΑ	29
Πίνακας 4. 4 ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ	30
Πίνακας 4.5 ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ	32
Πίνακας 4. 6 ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ	32
Πίνακας 4.7 ΘΑΛΑΣΣΙΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ	33
Πίνακας 4.8 ΕΛΑΙΑ	33

# Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>

## Βιολογικό Υπόβαθρο

Η ζωή εξαρτάται από την ικανότητα των κυττάρων να αποθηκεύουν, να ανακαλούν και να μεταφράζουν τις γενετικές πληροφορίες που απαιτούνται για τη δημιουργία και συντήρηση ενός ζωντανού οργανισμού.

### 1.1 Γονίδια

Η γενετική πληροφορία είναι η καθορισμένη σειρά των αζωτούχων βάσεων των νουκλεοτιδίων. Η πληροφορία υπάρχει σε τμήματα του DNA με συγκεκριμένη ακολουθία, τα γονίδια. Γονίδια ονομάζονται οι αλληλουχίες νουκλεοτιδίων τμήματος του DNA, οι οποίες ελέγχουν τα κληρονομικά γνωρίσματα ενός οργανισμού. Όλα τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου οργανισμού έχουν το ίδιο DNA. Σε κάθε ομάδα κυττάρων όμως εκφράζονται διαφορετικά γονίδια. Το γενετικό υλικό ενός κυττάρου αποτελεί το γονιδίωμά του. Το γονιδίωμα καθορίζει τη γενετική κατασκευή ενός οργανισμού ή ενός κυττάρου, ή τον γονότυπό του. Ο φαινότυπος, είναι το σύνολο των χαρακτηριστικών που εμφανίζει ένας οργανισμός υπό την επιρροή ενός συνόλου περιβαλλοντικών παραγόντων [3]. Σε κάθε ομάδα κυττάρων όμως εκφράζονται διαφορετικά γονίδια. Τα γονίδια διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- i. Γονίδια που μεταγράφονται σε mRNA και μεταφράζονται στη συνέχεια σε πρωτεΐνες
- ii. Γονίδια που μεταγράφονται και παράγουν tRNA, rRNA, και snRNA

### 1.2 Γενετικό υλικό

Το γενετικό υλικό διακρίνεται στο δεσοξυριβοζονουκλεϊκό οξύ, DNA και το ριβοζονουκλεϊκό οξύ, RNA. Στο DNA είναι αποθηκευμένες σε μορφή γονιδίων όλες οι πληροφορίες που καθορίζουν τις λειτουργίες και την ανάπτυξη του κυττάρου. Στο RNA αποθηκεύονται προσωρινά πληροφορίες και διακρίνουμε τρεις μορφές RNA. Το μεταφορικό RNA (tRNA), που εμπλέκεται στη μεταφορά αμινοξέων κατά τη μετάφραση, το ριβοσωμικό RNA (rRNA), που εμπλέκεται στην πρωτεϊνοσύνθεση στα ριβοσώματα και το αγγελιαφόρο RNS (mRNA), που μεταφέρει πληροφορίες από τα γονίδια στα ριβοσώματα [4]. Το γενετικό υλικό ελέγχει όλες τις λειτουργίες του κυττάρου. Συνοπτικά οι λειτουργίες του γενετικού υλικού είναι:

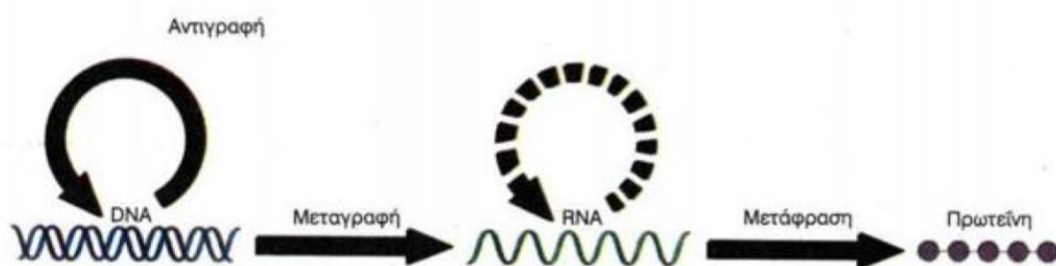
- i. Η αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας.
- ii. Η διατήρηση και η μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό, που εξασφαλίζονται με τον αυτοδιπλασιασμό του DNA.
- iii. Η έκφραση των γενετικών πληροφοριών, που επιτυγχάνεται με τον έλεγχο της σύνθεσης των πρωτεϊνών.

### 1.3 Κεντρικό Δόγμα της Βιολογίας

Το κεντρικό δόγμα της μοριακής βιολογίας (που περιλαμβάνει την αντιγραφή, τη μεταγραφή και τη μετάφραση) είναι το πλαίσιο, στο οποίο πραγματοποιείται η ροή της γενετικής πληροφορίας μεταξύ του DNA, RNA και των πρωτεϊνών. Υπάρχουν 9 κατανοητές άμεσες διαδικασίες ροής της γενετικής πληροφορίας που μπορούν να εμφανιστούν. Οι διαδικασίες αυτές χωρίζονται σε δύο κατηγορίες.

- i. Γενικές : θεωρούνται ότι λαμβάνουν χώρα στα περισσότερα κύτταρα.
- ii. Ειδικές : εμφανίζονται υπό ειδικούς όρους.

Οι γενικές περιγράφουν την κανονική ροή της γενετικής πληροφορίας, το DNA μπορεί να αντιγραφεί παράγοντας νέα μόρια DNA (αντιγραφή DNA), η πληροφορία του DNA μπορεί να μεταγραφεί σε RNA (μεταγραφή) και οι πρωτεΐνες μπορούν να συντελεστούν χρησιμοποιώντας την πληροφορία του mRNA ως πρότυπο (μετάφραση) [5].



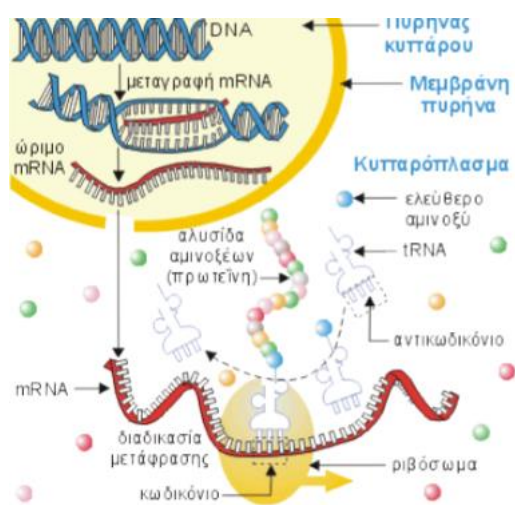
**Εικόνα 1.1** Κεντρικό Δόγμα της βιολογίας [2].

### 1.4 Γονιδιακή έκφραση

Γονιδιακή έκφραση ονομάζεται η διαδικασία, όπου η πληροφορία ενός γονίδιο χρησιμοποιείται για την σύνθεση ενός λειτουργικού γονιδιακού προϊόντος. Τα προϊόντα αυτά είναι συχνά πρωτεΐνες. Εκτός από τις πρωτεΐνες, ως λειτουργικό γονιδιακό προϊόν θεωρείται επίσης το RNA (π.χ. rRNA και tRNA). Η έκφραση του



γονιδίου επιτυγχάνεται μέσω των μηχανισμών της μεταγραφής και της μετάφρασης. Το πρώτο βήμα για την έκφραση της πληροφορίας που υπάρχει στο DNA είναι η μεταβίβασή της στο RNA μέσω της διαδικασίας της μεταγραφής (transcription). Στη συνέχεια, το RNA, μέσω της διαδικασίας της μετάφρασης (translation), μεταφέρει την πληροφορία στις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη δομή, λειτουργία των κυττάρων και κατά επέκταση των οργανισμών. Έτσι, οι πορείες της μεταγραφής και της μετάφρασης των γονιδίων αποτελούν τη γονιδιακή έκφραση (εικόνα 1.2). Η διαδικασία της γονιδιακής έκφρασης πραγματοποιείται σε όλους τους έμβιους οργανισμούς, ευακρωτικούς, προκαρυωτικούς και στους ιούς. Η μέτρηση της γονιδιακής έκφρασης, δηλαδή η ποσοτικοποίηση του επιπέδου έκφρασης ενός γονιδίου μέσα σε ένα κύτταρο, αποτελεί μία τεράστια ποσότητα πληροφορίας [3].



**Εικόνα 1.2** Μηχανισμός σύνθεσης πρωτεϊνών στα ευκαρυωτικά κύτταρα [1].

Η πληροφορία της γονιδιακής έκφρασης εστιάζει είτε στον καθορισμό των ιστών οι οποίοι συνδέονται με τη φυσιολογική λειτουργία ενός συγκεκριμένου γονιδίου, είτε στον καθορισμό των παραγόντων εκείνων που ρυθμίζουν την έκφραση ενός συγκεκριμένου γονιδίου, οι οποίοι συνήθως χωρίζονται σε διατροφικούς, ορμονικούς, ή περιβαλλοντικούς. Με γνώμονα την παραπάνω πληροφορία είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί πρόβλεψη για προδιάθεση σε κάποια μορφή καρκίνου ή να βρεθεί εάν κάποια κύτταρα παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε κάποιους φαρμακευτικούς παράγοντες. Όπως αναφέρθηκε, ο όρος γονιδιακή έκφραση αναφέρεται συνήθως σε όλη τη διαδικασία με την οποία ένα γονίδιο ενεργοποιείται για να παραγάγει μια πρωτεΐνη. Όμως σε κάθε κύτταρο δεν παράγονται όλες οι πρωτεΐνες σε κάθε χρονική στιγμή. Επιπλέον, επειδή το κύτταρο χρειάζεται κάθε πρωτεΐνη σε συγκεκριμένη ποσότητα, οι πρωτεΐνες ενός κυττάρου δεν παράγονται σε ίσες ποσότητες. Με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η ύπαρξη και η λειτουργία ενός προγράμματος ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης. Το πρόγραμμα ρύθμισης παρέχει τις οδηγίες για το είδος και την ποσότητα των

πρωτεϊνών που απαιτείται να παραχθούν σε κάθε συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα η γονιδιακή έκφραση ρυθμίζεται σε τέσσερα επίπεδα [5]:

**Μεταγραφική ρύθμιση:** Ένας αριθμός μηχανισμών ελέγχουν ποια γονίδια θα μεταγραφούν και με ποια ταχύτητα θα γίνει η μεταγραφή. Στο DNA των ευκαρυωτικών κυττάρων κάθε γονίδιο έχει τον δικό του υποκινητή και μεταγράφεται αυτόνομα. Η μεταγραφή περιλαμβάνει τη μεταφορά της γενετικής πληροφορίας από το DNA μέσω ενζυματικής σύνθεσης μιας συμπληρωματικής αλυσίδας RNA που καταλύεται από το ένζυμο της RNA πολυμεράσης. Η RNA πολυμεράση λειτουργεί με τη βοήθεια πρωτεϊνών, που ονομάζονται μεταγραφικοί παράγοντες. Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς οι μεταγραφικοί παράγοντες παρουσιάζουν τεράστια ποικιλία. Κάθε κυτταρικός τύπος περιέχει διαφορετικά είδη μεταγραφικών παραγόντων. Διαφορετικός συνδυασμός μεταγραφικών παραγόντων ρυθμίζει τη μεταγραφή κάθε γονιδίου. Μόνο όταν ο σωστός συνδυασμός των μεταγραφικών παραγόντων προσδεθεί στον υποκινητή ενός γονιδίου, αρχίζει η RNA πολυμεράση τη μεταγραφή ενός γονιδίου.

**Μετά-μεταγραφική ρύθμιση:** Περιλαμβάνονται οι μηχανισμοί με τους οποίους γίνεται η ωρίμανση του πρόδρομου mRNA και καθορίζεται η ταχύτητα με την οποία το ώριμο mRNA αφήνει τον πυρήνα και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα.

**Μεταφραστική ρύθμιση:** Ο χρόνος ύπαρξης των μορίων mRNA στο κυτταρόπλασμα ποικίλλει για τα διάφορα είδη RNA, επειδή μετά από κάποιο χρονικό διάστημα αποικοδομούνται. Επίσης, ποικίλει και η ικανότητα πρόσδεσης του mRNA στα ριβοσώματα.

**Μετά-μεταφραστική ρύθμιση:** Ακόμη και όταν πραγματοποιηθεί η πρωτεϊνοσύνθεση και παραχθεί η κατάλληλη πρωτεΐνη, μπορεί να χρειαστεί να υποστεί τροποποιήσεις, ώστε να γίνει βιολογικά λειτουργική.

Μερικά γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες μεταγράφονται λιγότερο ή περισσότερο συχνά, και ονομάζονται «housekeeping» γονίδια και απαιτούνται πάντα για τις βασικές αντιδράσεις. Άλλα γονίδια δεν μεταγράφονται ή μεταγράφονται για συγκεκριμένες λειτουργίες του οργανισμού, μόνο σε ιδιαίτερες στιγμές και κάτω από ιδιαίτερες εξωτερικές συνθήκες. Το σήμα που «καλύπτει» ή «αποκαλύπτει» ένα γονίδιο μπορεί να προέλθει από το εξωτερικό του κυττάρου, όπως μια θρεπτική ουσία ή μια ορμόνη. Πρόσθετες ρυθμιστικές ακολουθίες στο DNA υπαγορεύουν εάν ένα γονίδιο θα ανταποκριθεί στα σήματα και στη συνέχεια επηρεάζουν την μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη [3].

## 1.5 Βιολογικά Μονοπάτια

Τα βιολογικά μονοπάτια είναι μια σειρά από ενέργειες μεταξύ των μορίων ενός κυττάρου που οδηγούν είτε σε ένα συγκεκριμένο προϊόν ή σε μια αλλαγή στο κύτταρο. Ένα τέτοιο μονοπάτι μπορεί να ενεργοποιήσει τη σύνθεση νέων μορίων όπως λίπος ή πρωτεΐνη. Επίσης, μπορεί να ενεργοποιήσει/απενεργοποιήσει ένα γονίδιο ή να ωθήσει ένα κύτταρο να κινηθεί. Υπάρχουν αρκετά είδη βιολογικών μονοπατιών, με τα πιο συνηθισμένα να εμπλέκονται στο μεταβολισμό, στη ρύθμιση των γονιδίων και στην εκπομπή σημάτων. Η υγιής ανάπτυξη ενός οργανισμού προϋποθέτει τη συνεργασία πολλών διαφορετικών επιπέδων του οργανισμού από τα κύτταρα έως τα γονίδια.

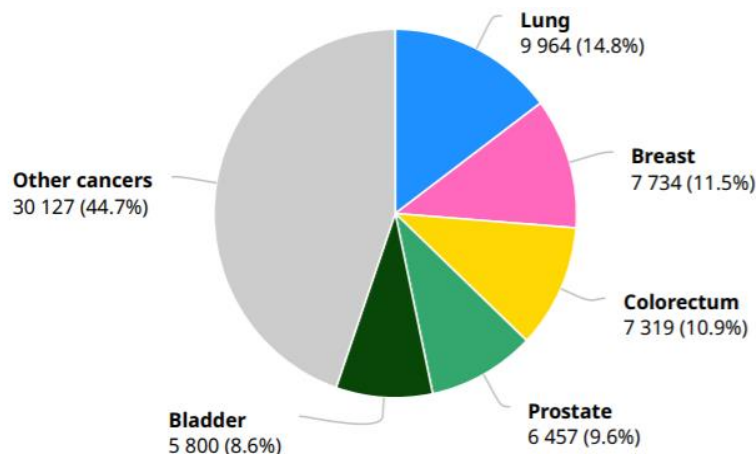
Τα κύτταρα, δέχονται συνεχώς ερεθίσματα τόσο από το εσωτερικό όσο και από το εξωτερικό του σώματος όπως χτυπήματα, μολύνσεις ή ακόμη και το φαγητό. Για να αντιδράσουν και να προσαρμοστούν σε αυτά τα ερεθίσματα, τα κύτταρα στέλνουν και δέχονται σήματα μέσω των βιολογικών μονοπατιών. Τα μόρια, από τα οποία αποτελούνται τα βιολογικά μονοπάτια, αλληλεπιδρούν με τα σήματα αλλά και μεταξύ τους ώστε να φέρουν εις πέρας συγκεκριμένες εργασίες. Ωστόσο, εάν κάτι δε δουλέψει σωστά σε ένα βιολογικό μονοπάτι το αποτέλεσμα μπορεί να είναι μια ασθένεια όπως ο καρκίνος ή ο διαβήτης.

Η μελέτη των βιολογικών μονοπατιών αποτελεί μέγιστη πηγή πληροφοριών. Η γνώση των γονιδίων, πρωτεϊνών ή άλλων μορίων που εμπλέκονται σε ένα βιολογικό μονοπάτι μπορεί να δώσει στοιχεία για τις βλάβες που προκαλούν μια ασθένεια. Για παράδειγμα, οι ερευνητές μπορούν να συγκρίνουν συγκεκριμένα μονοπάτια ενός υγιούς ατόμου με αυτά ενός που πάσχει από κάποια ασθένεια ώστε να ανακαλύψουν τις ρίζες της δυσλειτουργίας. Γνωρίζοντας ποιο μονοπάτι εμπλέκεται σε μια ασθένεια και ποιο κομμάτι του μονοπατιού έχει διαφοροποιηθεί από αυτή, μπορεί να οδηγήσει σε ειδικευμένες στρατηγικές διάγνωσης, θεραπείας και πρόληψης της ασθένειας [6].

## Καρκίνος

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως και εκτιμάται ότι ευθύνεται για 9,6 εκατομμύρια θανάτους το 2018. Ένας στους 5 άνδρες και μία στις 6 γυναίκες παγκοσμίως αναπτύσσουν καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η Ευρώπη αντιπροσωπεύει το 23,4% των παγκόσμιων περιπτώσεων καρκίνου και το 20,3% των θανάτων από καρκίνο, αν και έχει μόνο το 9,0% του παγκόσμιου πληθυσμού. Οι καρκίνοι του πνεύμονα, του μαστού και του παχέως εντέρου είναι οι πρώτοι τρεις τύποι καρκίνων όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης.<sup>1</sup>

Στην Ελλάδα οι πέντε πρώτοι πιο συχνοί τύποι καρκίνου είναι του πνεύμονα, του μαστού, του παχέως εντέρου, του προστάτη και της ουροδόχου κύστης.<sup>2</sup>



**Εικόνα 2.1** Διαδεδομένοι τύποι καρκίνου στην Ελλάδα [7].

Ο καρκίνος μπορεί να προκληθεί από λανθασμένη διατροφή, γενετική προδιάθεση και μέσω περιβαλλοντικών εκθέσεων. Τουλάχιστον το 35% όλων των καρκίνων παγκοσμίως προκαλείται από λανθασμένη διατροφή, και στην περίπτωση καρκίνου του παχέως εντέρου, η διατροφή μπορεί να ευθύνεται για το 80% των περιπτώσεων. Όταν κάποιος προσθέτει το αλκοόλ και το κάπνισμα στη καθημερινότητά του, το ποσοστό μπορεί να αυξηθεί στο 60%. Η γενετική προδιάθεση εκτιμάται ότι συμβάλει στο 20% των περιπτώσεων καρκίνου,

<sup>1</sup> <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>

<sup>2</sup> <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets.pdf>

αφήνοντας έτσι την πλειονότητα των καρκίνων να συνδέονται με ένα πλήθος περιβαλλοντικών καρκινογόνων ουσιών [8].

## **2.1 Γενικά**

Η ανάπτυξη ενός υγιούς ανθρώπινου οργανισμού προϋποθέτει τη συνεργασία ενός μεγάλου αριθμού κυττάρων. Τα ανθρώπινα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται για να σχηματίσουν νέα κύτταρα, καθώς το σώμα τα χρειάζεται. Όταν τα κύτταρα γερνούν ή καταστραφούν, πεθαίνουν και νέα κύτταρα παίρνουν τη θέση τους. Αυτή η διαδικασία επιτυγχάνεται μέσα από περίπλοκα συστήματα κυτταρικού ελέγχου, τα οποία ρυθμίζουν τη διαίρεση, τον θάνατο ή τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Στο πιο βασικό επίπεδο, ο καρκίνος αντιπροσωπεύει την κατάρρευση αυτής της συνεργασίας. Το αποτέλεσμα αυτής της κατάρρευσης είναι η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός των κυττάρων [9].

## **2.2 Η γενετική βάση του καρκίνου**

Οι απώλειες της κυτταρικής ρύθμισης, που οδηγούν σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις σε καρκίνο, οφείλονται κυρίως σε μεταλλάξεις γονιδίων σωματικών κυττάρων. Πρόκειται για μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων που απαιτεί τη συσσώρευση πολλών γενετικών αλλαγών με την πάροδο του χρόνου [3]. Οι γενετικές αλλαγές που προκαλούν καρκίνο μπορούν να κληρονομηθούν από τους γονείς μας. Μπορούν επίσης να προκύψουν κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου ως αποτέλεσμα σφαλμάτων που εμφανίζονται στη διαίρεση των κυττάρων ή λόγω βλάβης στο DNA που προκαλείται από ορισμένες περιβαλλοντικές εκθέσεις. Ο καρκίνος κάθε ατόμου έχει έναν μοναδικό συνδυασμό γενετικών αλλαγών. Γενικά, τα καρκινικά κύτταρα έχουν περισσότερες γενετικές αλλαγές, όπως μεταλλάξεις στο DNA, από τα κανονικά κύτταρα. Προκειμένου ένα φυσιολογικό κύτταρο να μεταμορφωθεί σε ένα καρκινικό κύτταρο, τα γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση πρέπει να τροποποιηθούν.

Τα γονίδια που εμπλέκονται στην καρκινογένεση διαιρούνται σε δύο ευρείες κατηγορίες τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Τα συγκεκριμένα γονίδια κωδικοποιούν πολλά είδη πρωτεϊνών που εμπλέκονται στον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού. Ο καρκίνος σε γενετικό επίπεδο είναι το αποτέλεσμα της μετατροπής πρωτο-ογκονιδίων σε ογκογονίδια, της απουσίας λειτουργικότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων και της αδρανοποίησης των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA [3].

### **2.2.1 Ογκογονίδια**

Ογκογονίδιο είναι οποιοδήποτε γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη ικανή να προωθεί τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Από τα πολλά γνωστά ογκογονίδια, όλα εκτός από μερικά προέρχονται από φυσιολογικά κυτταρικά γονίδια (δηλαδή πρωτο-ογκογονίδια) των οποίων τα

προϊόντα προάγουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Για παράδειγμα, το γονίδιο *RAS* είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο που κωδικοποιεί μια ενδοκυτταρική πρωτεΐνη μεταγωγής σήματος. Το μεταλλαγμένο γονίδιο *RASD* που προέρχεται από το *RAS*, είναι ένα ογκογονίδιο, του οποίου η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη παρέχει ένα υπερβολικό ή μη ελεγχόμενο σήμα προαγωγής της ανάπτυξης. Άλλα πρωτο-ογκογονίδια κωδικοποιούν μόρια σήματος που προάγουν την ανάπτυξη, την κυτταρική επιβίωση (αντι-αποπτωτικές πρωτεΐνες) και κάποια τη μεταγραφή [10].

### 2.2.2 Ογκοκατασταλτικά γονίδια

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Έχει καταδειχθεί ότι μεταλλάξεις που εμποδίζουν την λειτουργία του γονιδίου συμβάλλουν στην ανάπτυξη πολλών μορφών καρκίνων. Η Low-of-function μεταλλάξεις, δηλαδή μια μετάλλαξη που εμποδίζει τη λειτουργία του γονιδίου (χωρίς απαραίτητα να το εξαφανίζει), σε ένα ή περισσότερα ογκοκατασταλτικά γονίδια συνεισφέρουν στη ανάπτυξη πολλών μορφών καρκίνων.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια έχει αναγνωριστεί ότι κωδικοποιούν πέντε γενικές κατηγορίες πρωτεϊνών, οι οποίες γενικά αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

- i. Ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν ή αναστέλλουν την εξέλιξη σε ένα συγκεκριμένο στάδιο του κυτταρικού κύκλου.
- ii. Υποδοχείς ή μορφοτροπείς σήματος για εκκρινόμενες ορμόνες ή αναπτυξιακά σιγάλα/σήματα που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων
- iii. Πρωτεΐνες ελέγχου που διακόπτουν τον κυτταρικό κύκλο αν το DNA είναι κατεστραμμένο ή τα χρωμοσώματα είναι μη-φυσιολογικά
- iv. Πρωτεΐνες που προάγουν την απόπτωση
- v. Ένζυμα που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA

Αν και τα ένζυμα επιδιόρθωσης DNA δεν αναστέλλουν άμεσα τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τα κύτταρα που έχουν χάσει την ικανότητα να επιδιορθώνουν σφάλματα, όπως κενά ή σπασμένα άκρα στο DNA, συσσωρεύουν μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι απαραίτητα για τον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού [3].

Εφόσον γενικά ένα αντίγραφο ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου αρκεί για τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, πρέπει να χαθούν ή να αδρανοποιηθούν και τα δύο αλληλόμορφα ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου ώστε να προωθηθεί η ανάπτυξη όγκου. Σε πολλές μορφές καρκίνου, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια έχουν ελλείψεις ή σημειακές μεταλλάξεις που εμποδίζουν την παραγωγή οποιασδήποτε πρωτεΐνης ή οδηγούν στην κωδικοποίηση μίας μη-λειτουργικής πρωτεΐνης. Ένας άλλος μηχανισμός αδρανοποίησης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων είναι η μεθυλίωση υπολειμμάτων κυτοσίνης στον υποκινητή ή σε άλλα στοιχεία ελέγχου. Αυτή η μεθυλίωση απαντάται συνήθως στις μη μεταγραφόμενες περιοχές του DNA [3].

## **2.3 Χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου**

Ως μια προσπάθεια οργάνωσης της παραχθείσας γνώσης οι Hanahan και Weinberg [9, 11] συνόψισαν τα βασικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι κοινά για όλα τα είδη καρκίνων και εμφανίζονται κατά της διαδικασία σχηματισμού κακοηθών όγκων. Τα χαρακτηριστικά που αναφέρουν οι δυο ερευνητές είναι:

### **1. Αυτονομία σε σήματα αύξησης**

Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν μειωμένη εξάρτηση από εξωτερικά σήματα για να πολλαπλασιαστούν, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα που απαιτούν σήματα διέγερσης ώστε να μετακινηθούν από μια κατάσταση ηρεμίας σε κατάσταση ενεργού πολλαπλασιασμού. Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναπτύσσονται χωρίς αυτά τα εξωτερικά σήματα. Πολλά καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ιδιότητα της σύνθεσης παραγόντων αύξησης, δημιουργώντας μια θετική ανατροφοδότηση της επαναληπτικής διαδικασίας σηματοδότησης η οποία ονομάζεται 'αυτοκρινής διέγερση'. Οι υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων οι οποίοι μεταφέρουν τα σήματα στο εσωτερικό τους επηρεάζονται επίσης από την παθογένεια του καρκίνου. Σε πολλές περιπτώσεις καρκίνων ενεργοποιούνται μόνιμα οι διαδρομές σηματοδότησης που ανταποκρίνονται σε αυτά τα σήματα ή καταστρέφουν τους διακόπτες που εμποδίζουν την υπερβολική ανάπτυξη από αυτά τα σήματα. Επιπλέον, η κυτταρική διαίρεση σε φυσιολογικά, μη καρκινικά κύτταρα ελέγχεται αυστηρά. Στα καρκινικά κύτταρα, αυτές οι διαδικασίες απορυθμίζονται επειδή οι πρωτεΐνες που τις ελέγχουν μεταβάλλονται, οδηγώντας σε αυξημένη ανάπτυξη και κυτταρική διαίρεση εντός του όγκου [9, 11].

### **2. Παράκαμψη σημάτων καταστολής**

Μέσα σε έναν φυσιολογικό ιστό, τα σήματα καταστολής της αύξησης λειτουργούν για να διατηρήσουν την κυτταρική ισοροπία και την ομοιόσταση του ιστού. Τα σήματα καταστολής σχετίζονται με τα ογκοκατασταλτικά γονίδια και διαθέτουν διαδικασίες που εμποδίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και διαίρεση. Τα κύτταρα μπορούν να εξαναγκαστούν στη διατήρηση της κατάστασης ηρεμίας από την οποία μπορούν να απεγκλωβιστούν όταν επιτραπεί από τα εξωκυτταρικά σήματα. Εναλλακτικά, τα κύτταρα μπορεί να παραμερίσουν μόνιμα την πολλαπλασιαστική τους ικανότητα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων εξαρτάται από την πυκνότητα του περιβάλλοντος τους, η οποία χάνεται στα καρκινικά κύτταρα με αποτέλεσμα να συνεχίσουν να αναπτύσσονται και να διαιρούνται, ανεξάρτητα από το περιβάλλον τους [9, 11].

### **3. Αντίσταση στην απόπτωση**

Η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να πληθαίνουν δεν καθορίζεται μόνο από τον ρυθμό πολλαπλασιασμού τους αλλά και από τον ρυθμό θανάτωσής τους. Η απόπτωση είναι μια μορφή προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Τα καρκινικά κύτταρα είναι ικανά να παρακάμψουν αυτόν τον μηχανισμό. Η παράκαμψη αυτή οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς. Ο πιο κοινός μηχανισμός είναι η απώλεια του προαποπτωτικού ρυθμιστή μέσω μετάλλαξης του *p53* γονιδίου ογκοκαταστολέα. Αυτός ο μηχανισμός εμφανίζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των περιπτώσεων ανθρώπινου καρκίνου και έχει ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση μηχανισμών που εντοπίζουν βλάβες στο DNA και επάγουν την απόπτωση. Μπορεί επίσης να υπάρχουν ελαττώματα στην ίδια την σηματοδότηση ή στις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην απόπτωση, καθένα από τα οποία θα αποτρέψει επίσης την ορθή απόπτωση [9, 11].

### **4. Απεριόριστη δυνατότητα πολλαπλασιασμού**

Τα μη καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν μετά από ένα ορισμένο αριθμό διαιρέσεων. Τα κύτταρα του καρκίνου ξεφεύγουν από αυτό το όριο και είναι προφανώς ικανά για αόριστη ανάπτυξη και διαίρεση. Ο περιορισμένος αριθμός διαιρέσεων οφείλεται στο γεγονός ότι τα άκρα των χρωμοσωμάτων αποτελούνται από χιλιάδες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 5-6 νουκλεοτιδίων, τα τελομερή, που ασκούν προστατευτική δράση στα χρωμοσώματα. Σε κάθε κυτταροδιαίρεση χάνονται αλληλουχίες 50-100 νουκλεοτιδίων από τα άκρα των τελομερών αυτών. Μετά από αριθμό κυτταροδιαιρέσεων, τα τελομερή χάνουν την ικανότητα τους να προστατεύουν τα άκρα του DNA των χρωμοσωμάτων, που συμφύονται μεταξύ τους και οδηγούν σε καρυστυπικές διαταραχές και τελικά στον θάνατο του κυττάρου. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του ενζύμου τελομεράση, η οποία προσθέτει επαναλαμβανόμενα εξανουκλεοτίδια και αποκαθιστά το μήκος των τελομερών σε βαθμό που να είναι δυνατή η χωρίς φραγμό κυτταροδιαίρεση [9, 11].

### **5. Αυτονομία στην αγγειογένεση**

Η αύξηση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των αναγκών σε θρεπτικά συστατικά, οξυγόνο και παράλληλα την απομάκρυνση προϊόντων μεταβολισμού και διοξειδίου του άνθρακα. Ο αναπτυσσόμενος κακοήθης όγκος έχει κι αυτός παρόμοιες ανάγκες, με αποτέλεσμα να ενεργοποιούνται μηχανισμοί για την ανάπτυξη νέων αγγείων (αγγειογένεση) γύρω του. Αυτό επιτυγχάνεται με την παραγωγή παραγόντων που δρουν θετικά στην αγγειογένεση, καθώς και με την εξουδετέρωση ουσιών-καταστολέων της διεργασίας αυτής. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί δεκάδες τέτοιων μορίων. Κύριος αγγειογενετικός παράγοντας είναι ο VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας) [9, 11].



## **6. Διείσδυση στον περιβάλλοντα ιστό και η μετάσταση**

Μία από τις πιο γνωστές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων είναι η ικανότητά τους να εισβάλλουν σε γειτονικούς ιστούς, όπου δεν έχουν περιορισμό σε χώρο και θρεπτικά συστατικά, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται νέοι όγκοι σε διαφορετικά σημεία του σώματος. Τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να υποστούν πολλές αλλαγές προκειμένου να αποκτήσουν την ικανότητα να μετασταθούν. Πρόκειται για μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων που αρχίζει με την τοπική εισβολή των κυττάρων στους περιβάλλοντες ιστούς. Στη συνέχεια, πρέπει να εισβάλλουν στα αιμοφόρα αγγεία, να επιβιώσουν στο σκληρό περιβάλλον του κυκλοφορικού συστήματος, να βγουν από αυτό και στη συνέχεια να ξεκινήσουν να εισχωρήσουν στο νέο ιστό [9, 11].

## **7. Τροποποιημένος μεταβολισμός**

Ο χρόνιος και συχνά ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων συνεπάγεται όχι μόνο απορρυθμισμένους μηχανισμούς αύξησης αλλά και τις αντίστοιχες προσαρμογές του ενεργειακού μεταβολισμού με σκοπό την τροφοδότηση της ανάπτυξης και της διαίρεσης των κυττάρων. Πρώτος ο Warburg παρατήρησε ότι ακόμα και σε αερόβιες συνθήκες τα καρκινικά κύτταρα περιορίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης μόνο στη γλυκόλυση και εμποδίζουν τα μιτοχόνδρια να ολοκληρώσουν τον μεταβολισμό της.

Επομένως, αντί να παράγουν τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) μέσω της ολοκληρωμένης κυτταρικής αναπνοής, τα καρκινικά κύτταρα επωφελούνται από τα ενδιάμεσα στάδια της όντας αυξημένης γλυκόλυσης για να παράγουν δομικά στοιχεία (νουκλεοτίδια, αμινοξέα και λιπίδια) για τη σύνθεση νέων κυττάρων [10, 11].

## **8. Παράκαμψη του ανοσοποιητικού συστήματος**

Τα κύτταρα και οι ιστοί παρακολουθούνται συνεχώς από το ανοσοποιητικό σύστημα που είναι υπεύθυνο για την αναγνώριση και την εξάλειψη καρκινικών κυττάρων πριν τον σχηματισμό όγκων. Τα καρκινικά κύτταρα καταφέρνουν με κάποιο τρόπο να παρακάμψουν αυτή την ανοσολογική απόκριση. Πράγματι, μελέτες σε ποντίκια με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα έδειξαν ότι η ανάπτυξη όγκων σε αυτά ήταν συχνότερη και ταχύτερη από τα αντίστοιχα ανοσοϊκανά ποντίκια. Εντούτοις, δεν έχει γίνει ακόμα κατανοητή η λειτουργία απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος σε διάφορα είδη καρκίνων, είτε είναι ιογενή ή είτε όχι [11].

## **9. Γενετική αστάθεια**

Όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά είναι αποτέλεσμα σε υψηλό βαθμό, μεταλλάξεων στο γονιδίωμα των καρκινικών κυττάρων. Οι μεταλλάξεις αυτές προκύπτουν από βλάβη ενός ή περισσότερων επιδιορθωτικών μηχανισμών του

DNA. Η απενεργοποίηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης αυξάνει τις μεταλλάξεις στο γονιδίωμα. Με αποτέλεσμα ορισμένοι μεταλλαγμένοι γονότυποι να επικρατήσουν μέσω της διάδοσης των μεταλλάξεων κατά την κυτταρική διαίρεση [11].

## **10. Φλεγμονή**

Η χρόνια φλεγμονή έχει επιρροή στα μόρια του ανοσοποιητικού συστήματος που συνδέονται άμεσα με την πρόοδο του καρκίνου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, χρησιμεύουν ως η πρώτη γραμμή άμυνας. Όταν εμφανίζονται διαταραχές των ιστών, αυτά εκκρίνουν πρωτεΐνες μετασχηματισμού μήτρας, κυτοκίνες και χημειοκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν τοπικά στρωματικά κύτταρα (π.χ. ινοβλάστες, λιποκύτταρα, αγγειακά κύτταρα) για την πρόσληψη λευκοκυττάρων σε "κατεστραμμένο" ιστό (οξεία φλεγμονή). Ωστόσο, όταν αυτές οι διεργασίες ξεκινούν στο μικροπεριβάλλον του όγκου, δεν διαχωρίζονται, γεγονός που οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή του "κατεστραμμένου" ιστού. Έτσι, ενώ η οξεία φλεγμονή υποστηρίζει και εξισορροπεί κανονικά δύο αντίθετες ανάγκες για την αποκατάσταση ιστών που έχουν υποστεί βλάβη (απόπτωση και επούλωση τραυμάτων), η χρόνια φλεγμονή αντιπροσωπεύει μια απώλεια αυτής της ισορροπίας και η προκύπτουσα συρροή παραγόντων έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα [11, 12].

## 2.4 Τρόποι αντιμετώπισης του καρκίνου

Οι τρέχουσες θεραπείες για καρκίνο περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και συστηματικές θεραπείες που περιλαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, ορμονική θεραπεία, ανοσοθεραπεία και στοχευμένες θεραπείες [13].

Οι στοχευμένες θεραπείες και η επακόλουθη υιοθέτηση της «εξατομικευμένης» ογκολογίας έχουν αξιοσημείωτα αποτελέσματα σε ορισμένους καρκίνους. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικά προβλήματα με αυτήν την θεραπευτική προσέγγιση. Πολλές στοχευμένες θεραπείες είναι εξαιρετικά τοξικές, το κόστος είναι εξαιρετικά υψηλό και οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν μετά από λίγους μήνες. Ο υποτροπιασμός προκύπτει από τη γενετική ετερογένεια των όγκων, οι οποίοι φιλοξενούν ανθεκτικά στη θεραπεία αθανατοποιημένα κύτταρα που έχουν υιοθετήσει εναλλακτικές και αντισταθμιστικές οδούς (δηλαδή μονοπάτια που δεν εξαρτώνται από τους ίδιους μηχανισμούς με αυτούς που έχουν ως στόχο) [12, 14, 15].

Οι θεραπείες πολλαπλών μοριακών στόχων αντιπροσωπεύουν μια σημαντική πρόοδο στη θεραπεία του καρκίνου. Σήμερα, οι ερευνητικές προσπάθειες κατευθύνονται προς την ανακάλυψη χημικών ενώσεων από φυσικά προϊόντα με αντικαρκινική δράση [16]. Οι φυσικές ενώσεις, σε σύγκριση με τις συνθετικές ενώσεις, θεωρούνται πιο αποτελεσματικές, βιοδιαθέσιμες, οικονομικά αποδοτικές και έχουν λιγότερο δυσμενείς επιπτώσεις [12].

Αξιοσημείωτο είναι ότι κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών, τα φυσικά παραγόμενα φάρμακα αντιπροσωπεύουν περίπου το 50% των εγκεκριμένων φαρμάκων [16]. Η αναδυόμενη ανάγκη για φυσικά αντιογκογόνα φάρμακα αντικατοπτρίζεται επίσης στον αριθμό των βάσεων δεδομένων που αφιερώνονται σε φυσικά προϊόντα με αντικαρκινική δραστηριότητα. Ένας μεγάλος αριθμός φυσικών προϊόντων με εξαιρετικά ισχυρά δραστικά συστατικά, που προέρχονται από φυτά, έχει βρεθεί ότι διαθέτει αντικαρκινικές ιδιότητες και ο αριθμός αυτός αυξάνεται εκθετικά [16, 17].

# Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>

## **Φυσικά Προϊόντα**

### **3.1 Γενικά**

Τα φυσικά προϊόντα είναι χημικές ενώσεις ή ουσίες που λαμβάνονται από φυσικές πηγές, όπως φυτά, ζώα ή μικροοργανισμοί [10]. Τα φυσικά προϊόντα έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στους τομείς της ιατρικής, της φαρμακολογίας και της βιολογίας ανά τους αιώνες, εξαιτίας του πλήθους των φυσικών ενώσεων που περιέχουν. Οι φυσικές ενώσεις, σε σύγκριση με τις συνθετικές ενώσεις, θεωρούνται πιο αποτελεσματικές και βιοδιαθέσιμες, οικονομικώς αποδοτικές και έχουν λιγότερο τοξικές παρενέργειες. Τα φυσικά προϊόντα παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου σήμερα.

### **3.2 Μεταβολική δραστηριότητα φυσικών προϊόντων**

Οι φυσικές πηγές παράγουν μια τεράστια και πολύπλοκη ποικιλία οργανικών ενώσεων. Η μεταβολική δραστηριότητα που έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση των απαραίτητων συστατικών τα οποία συγκροτούν τη θεμελιώδη δομή των κυττάρων των φυσικών πηγών (π.χ. αναπνοή, σύνθεση πρωτεϊνών κ.ά.) είναι γνωστός ως πρωτογενής μεταβολισμός και οι ενώσεις που εμπλέκονται σε αυτόν είναι γνωστές ως πρωτογενείς μεταβολίτες. Οι πρωτογενείς μεταβολίτες, όπως οι φυτοστερόλες, τα ακυλο λιπίδια, τα νουκλεοτίδια, τα αμινοξέα και τα οργανικά οξέα, βρίσκονται σε όλες τις φυσικές πηγές και εκτελούν μεταβολικούς ρόλους οι οποίοι είναι παρόν σε όλα τα κύτταρα ενός οργανισμού. Η μεγάλη πλειοψηφία όμως των οργανικών ενώσεων δεν φαίνεται να σχετίζεται ευθέως με τις ανάγκες αύξησης, ανάπτυξης και αναπαραγωγής των κυττάρων [18].

Η μεταβολική δραστηριότητα που έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση μεταβολικών προϊόντων, τα οποία παράγονται μόνο σε επιμέρους ιστούς ή όργανα ή και σε συγκεκριμένα στάδια της ανάπτυξης αποτελεί το δευτερογενή μεταβολισμό. Ο μηχανισμός με τον οποίο ένας οργανισμός βιοσυνθέτει τις ενώσεις που ονομάζονται δευτερογενείς μεταβολίτες είναι συχνά μοναδικός σε έναν οργανισμό ή είναι μια έκφραση της ατομικότητας ενός είδους. Οι δευτερογενείς μεταβολίτες γενικά δεν είναι απαραίτητοι για την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή ενός οργανισμού. Παράγονται ως αποτέλεσμα της προσαρμογής του οργανισμού στο περιβάλλον του ή για να λειτουργήσουν ως ένας πιθανός αμυντικός μηχανισμός για να βοηθήσουν στην επιβίωση του οργανισμού [18].

Ανάλογα με τη βιοσυνθετική οδό μέσω της οποίας παράγονται και τα χαρακτηριστικά του μορίου τους, οι δευτερογενείς μεταβολίτες κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες:

1. Τερπενοειδή
2. Αλκαλοειδή
3. Πολυφαινολικές ενώσεις [18]

### **3.3 Πλεονεκτήματα φυσικών προϊόντων**

Οι ενώσεις των φυσικών προϊόντων έχουν πολλαπλές ιδιότητες που οδηγούν σε μεγαλύτερη συνολική δραστικότητα. Πιθανή εξήγηση του φαινομένου αυτού περιλαμβάνει τη συνέργεια, την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα και τα σωρευτικά αποτελέσματα [19].

Τα διάφορα παθογόνα και καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται με ταχύτατους ρυθμούς ανθεκτικότητα σε φάρμακα που στηρίζονται σε μεμονωμένα συστατικά, γεγονός που έστρεψε το ενδιαφέρον της σύγχρονης έρευνας στην ανάπτυξη θεραπειών πολλαπλών στόχων. Τα φυτά ανέπτυξαν αυτή τη στρατηγική πολύ νωρίς στην εξελικτική τους πορεία για να επιβιώσουν. Με το συνδυασμό πλειοτροπικών, πολλαπλών στόχων, τα φυτά έχουν δημιουργήσει δραστικά φυτοχημικά σύμπλοκα για να ολοκληρώσουν πολλές συμπληρωματικές λειτουργίες [19].

Τα φυσικά προϊόντα διαφέρουν σημαντικά από τα συνθετικά φάρμακα ως προς τη συχνότητα εμφάνισης ελευθέρων ριζών και τη χωροταξική διαμόρφωση. Ακόμα, περιέχουν λιγότερο άζωτο, φώσφορο, θείο και αλογόνα, επιπλέον έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν ή να αναστέλλουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, τα φυσικά προϊόντα είναι αποτελεσματικοί ρυθμιστές πολλών κυτταρικών διαδικασιών (π.χ. ανοσολογική απόκριση, κυτταρική σηματοδότηση, μίτωση, απόπτωση) [19].

Οι λειτουργίες των περισσότερων προϊόντων του δευτερογενούς μεταβολισμού των φυσικών προϊόντων που συντίθενται από τα φυτά είναι ακόμη ασαφείς, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών παίζει ρόλο στην άμυνα και την κυτταρική σηματοδότηση τόσο σε κυτταρικά όσο και σε οργανικά επίπεδα. Επομένως, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα μείγματα φυτικών δευτερογενών μεταβολιτών θα μπορούσαν να είναι περισσότερο βιολογικά δραστικά από τα μεμονωμένα συστατικά ή από τυχαίο συνδυασμό αυτών [19].

Η ανθεκτικότητα των μικροοργανισμών στα πολλαπλά αντιβιοτικά φάρμακα έχει διεγείρει τις έρευνες τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη συνεργιστική δράση μεταξύ των αντιβιοτικών και των ουσιών που απομονώνονται από τα φυτά. Η συνεργιστική δράση μεταξύ των ενώσεων που υπάρχουν σε ένα μόνο εκχύλισμα βοτάνων σχετίζονται κυρίως με δύο παράγοντες: την ταυτόχρονη διαλυτότητα μιας ομάδας με διαφορετικές πολικότητες και την πολλαπλότητα των στόχων που μπορούν να δράσουν οι ουσίες αυτές [19].

Η επιγενετική ορίζεται ως η μελέτη των χημικών μεταβολών στο γονιδίωμα που είναι κληρονομικές και διαμορφώνουν την γονιδιακή έκφραση ή τον κυτταρικό φαινότυπο μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν τον τρόπο συσκευασίας και έκφρασης του DNA χωρίς μεταβολές στην καθαυτή αλληλουχία νουκλεοτιδίων του γονιδίου. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί έχουν αποδειχθεί ότι είναι σημαντικοί για τη ρύθμιση των φυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια των αναπτυξιακών σταδίων. Οι επιγενετικές αλλοιώσεις έχουν εμπλακεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος, το μεταβολικό σύνδρομο, η νόσος του Alzheimer και άλλες νευρολογικές διαταραχές [18].

Σε αντίθεση με τις γενετικές αλλαγές στο γονιδίωμα, όπως η μετάλλαξη, οι επιγενετικές τροποποιήσεις είναι δυνητικά αναστρέψιμες και μπορούν να τροποποιηθούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες και τρόπους ζωής. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί έχουν εμπλακεί σε φυσιολογικές αποκρίσεις σε ενδογενή και εξωγενή περιβαλλοντικά ερεθίσματα όπως διατροφή, ακτινοβολία, έκθεση σε χημικές ουσίες, τοξίνες και ορμόνες. Η χρήση φυσικών προϊόντων στην επιγενετική θεραπεία είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος καταπολέμησης του καρκίνου σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης [18].

### **3.4 Αντικαρκινική δράση των φυσικών προϊόντων**

Ένας μεγάλος αριθμός φυσικών προϊόντων με εξαιρετικά ισχυρά δραστικά συστατικά, που προέρχονται από φυτά, έχει βρεθεί ότι διαθέτει αντικαρκινικές ιδιότητες και ο αριθμός αυτός αυξάνεται εκθετικά [20, 21]. Για παράδειγμα, υπάρχουν φυσικά προϊόντα με αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη ικανότητα, αποτρέποντας έτσι το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, τα οποία συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην παθογένεση και την πρόοδο του καρκίνου [22, 23]. Τα φυσικά προϊόντα που προέρχονται από φυτά έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου. Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν θρεπτικά συστατικά όπως βιταμίνες, μέταλλα, φυλλικό οξύ, φυτικές στερόλες, καροτενοειδή και διάφορα φυτοχημικά όπως флаβονοειδή και πολυφαινόλες. Αυτά τα θρεπτικά συστατικά ευθύνονται για τη μείωση της θνησιμότητας και του κινδύνου από τον καρκίνο, μέσω της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους επίδρασης [24, 25].

Μια άλλη κατηγορία φυσικών και φυτικών προϊόντων που διαθέτουν αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες είναι τα μπαχαρικά και τα βότανα. Περιέχουν τανίνες, αλκαλοειδή, φαινολικά διτερπένια, βιταμίνες, флаβονοειδή και πολυφαινόλες. Τα μπαχαρικά και τα βότανα όπως η κουρκουμίνη, το γαρίφαλο, το δεντρολίβανο, το φασκόμηλο, η ρίγανη και η κανέλα είναι εξαιρετικές πηγές αντιοξειδωτικών, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε φαινολικές ενώσεις [26, 27].

Επιπλέον, οι ξηροί καρποί είναι εμπλουτισμένοι με θρεπτικά συστατικά υψηλής βιολογικής αξίας. Η υψηλή ποσότητα φυτικών πρωτεΐνων και λιπιδίων, κυρίως ακόρεστα λιπαρά οξέα είναι χαρακτηριστική [28]. Η μεγάλη ποικιλία θρεπτικών συστατικών περιλαμβάνει, διαιτητικές ίνες [29], βιταμίνες (π.χ. φολικό οξύ, νιασίνη, τοκοφερόλες και βιταμίνη Β6), μέταλλα (π.χ. ασβέστιο, μαγνήσιο, κάλιο) και άλλα βιοδραστικά συστατικά όπως φυτοστερόλες και φαινολικές ενώσεις [30, 31]. Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης των συστατικών των ξηρών καρπών σχετίζονται με την αντιοξειδωτική δράση, τη ρύθμιση της διαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων, τη μείωση της έναρξης ή της εξέλιξης του όγκου, την αποκατάσταση της βλάβης του DNA και τη ρύθμιση της ανοσοαπόκρισης [32].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι φυσικές ενώσεις με αντικαρκινικό δυναμικό, που έχουν ληφθεί από μη φυτικούς πόρους, συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοκομικών προϊόντων και των θαλάσσιων οργανισμών. Για παράδειγμα, έχειδειχθεί ότι πολλά κυκλικά πεπτίδια και ανάλογα που προέρχονται από θαλάσσιους οργανισμούς έχουν αντικαρκινικές, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις, αντιπολλαπλασιαστικές και αντιυπερτασικές ιδιότητες [29, 32]. Επιπλέον, η λακτοφερρίνη, μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη που βρίσκεται στο γάλα καμήλας και βοοειδών, έχει αντικαρκινικά, αντιμικροβιακά και ανοενισχυτικά αποτελέσματα [33, 34].

# Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>

## Πηγές και συλλογή δεδομένων

### 4.1 Γενικά

Το κεφάλαιο αυτό περιλαμβάνει πληροφορίες για τις βάσεις δεδομένων από τις οποίες αντλήθηκαν τα απαραίτητα δεδομένα για την εργασία, δηλαδή τα δεδομένα από τις επιστημονικές δημοσιεύσεις, για την δράση των φυσικών προϊόντων σε γονίδια για διάφορους τύπους καρκίνου. Στο τέλος του κεφαλαίου παρουσιάζονται τα στοιχεία που συλλέχτηκαν.

### 4.2 NCBI

Το Εθνικό Κέντρο Βιοτεχνολογικών Πληροφοριών (NCBI) , τμήμα της Αμερικανικής Εθνικής Ιατρικής Βιβλιοθήκης (NLM) είναι ένας οργανισμός που φιλοξενεί μεγάλο αριθμό βάσεων δεδομένων, που είναι σχετικές με τη βιοϊατρική και τη βιοτεχνολογία και την έρευνα που γίνεται στους τομείς αυτούς. Η πρόσβαση στο πλήθος των δεδομένων πραγματοποιείται μέσω της ιστοσελίδας <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Ορισμένες από τις βάσεις δεδομένων που περιλαμβάνει είναι η Taxonomy, η PubMed, η PubMed Central (PMC), η Gene και η RefSeq [35].

### 4.3 PUBMED

Η PubMed, είναι μια βιβλιογραφική βάση δεδομένων για τις βιοϊατρικές επιστήμες. Περιλαμβάνει περίπου 30 εκατομμύρια αναφορές σε κείμενα από τη MEDLINE (U.S. National Library of Medicine). Η πρόσβαση γίνεται ηλεκτρονικά στα δεδομένα της βάσης μέσω της ιστοσελίδας <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Κάθε αναφορά χαρακτηρίζεται από ένα κωδικό αριθμό καταχώρησης, το PubMed ID (PMID). Οι αναφορές μπορεί να περιέχουν συνδέσμους στο πλήρες κείμενο των εργασιών, είτε μέσω της PubMedCentral (το υποσύνολο με τις ελεύθερα διαθέσιμα δημοσιεύσεις πλήρους κειμένου), είτε απευθείας μέσω των ιστοσελίδων των εκδοτικών οίκων. Παρόλο που τα στοιχεία της PubMed είναι δημόσια διαθέσιμα, το να έχει πρόσβαση κανείς στο πλήρες κείμενο μιας εργασίας, εξαρτάται από την πολιτική του εκδοτικού οίκου [35].



#### **4.4 TAXONOMY**

Η NCBI Taxonomy (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>), αποτελεί μια δημόσια διαθέσιμη βάση δεδομένων ταξινόμησης, δηλαδή κατάταξη των οργανισμών ανά βασική βαθμίδα της ταξινομικής ιεραρχίας βάσει του γενετικού υλικού των οργανισμών αυτών [36].

#### **4.5 MeSH**

Το NCBI's MeSH (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>) αποτελεί θησαυρό Ορολογιών που έχει αναπτύξει το τμήμα της NLM. Αποτελείται από ένα σύνολο όρων που ονομάζονται περιγραφείς (descriptors), οι οποίοι είναι καταναμημένοι σε αλφαβητική σειρά και ιεραρχική δομή [35].

#### **4.6 HGNC**

Η Επιτροπή Ονοματολογίας Γονιδίων HUGO (HGNC) είναι η μόνη διεθνώς αναγνωρισμένη αρχή που είναι υπεύθυνη για τον ορισμό των αρχών ονοματολογίας, των γονιδίων του ανθρώπου, καθώς και για την παροχή των απαραίτητων – σχετιζόμενων πληροφοριών για αυτά. Όλα τα δημόσια δεδομένα, εργαλεία και συνοδευτική τεκμηρίωση βοήθειας του HGNC είναι διαθέσιμα μέσω της ιστοσελίδας <https://www.genenames.org> [37].

#### **4.7 Βιβλιογραφική αναζήτηση**

Η αναζήτηση των δεδομένων της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε στην βιβλιογραφική βάση δεδομένων PubMed που παρέχει δωρεάν πρόσβαση κυρίως στη βάση δεδομένων MEDLINE. Αναζητήθηκαν με μη αυτοματοποιημένο τρόπο άρθρα πλήρους κειμένου χρησιμοποιώντας σχετικές λέξεις-κλειδιά, (“natural products” ή “naturally occurring compounds” ή “natural ingredients” ή “natural agents” ή “natural substances” ή “natural extracts”, “superfoods”) και (“cancer” ή “tumor” ή “malignancy”).

#### **4.8 Ονοματολογία**

Τα ονόματα των γένων και των ειδών αποδόθηκαν στα φυσικά προϊόντα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων NCBI's Taxonomy. Για τα ανθρώπινα γονίδια χρησιμοποιήθηκαν τα επίσημα σύμβολα της HGNC. Οι δραστικές ουσίες αναφέρονται όπως ακριβώς στα επιστημονικά άρθρα που συνελλέχθηκαν, καθώς και οι κυτταρικές σειρές.

#### 4.9 Ταξινόμηση

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιλαμβάνουν φυσικά προϊόντα που προέρχονται από διαφορετικές κατηγορίες, οι οποίες είναι οι εξής :

- i. Λαχανικά και Φρούτα
- ii. Βότανα
- iii. Μπαχαρικά
- iv. Ξηροί καρποί
- v. Γαλακτοκομικά προϊόντα
- vi. Δημητριακά
- vii. Θαλλάσιοι οργανισμοί
- viii. Έλαια

Για κάθε φυσικό προϊόν καταγράφηκε σε πίνακα στο EXCEL η ονομασία του, η δραστική ουσία, ο καρκίνος που στοχεύει, η κυτταρική σειρά, τα γονίδια-στόχοι και τέλος η ανοδική ή μειωτική ρύθμιση τους.

#### 4.10 Παρουσίαση δεδομένων

Στον πίνακα 4.1 παρουσιάζονται τα φυσικά προϊόντα της κατηγορίας Λαχανικά και Φρούτα, με όλα τα αντίστοιχα δεδομένα για κάθε ιδιότητα. Έχουν καταγραφεί 33 φυσικά προϊόντα, μερικά εκ των οποίων εμφανίζουν παραπάνω από μια δραστικές ουσίες, σε κάποιες περιπτώσεις η δραστική ουσία είναι εκχύλισμα του φυσικού προϊόντος. Τα λαχανικά και τα φρούτα περιέχουν θρεπτικά συστατικά όπως βιταμίνες, ανόργανα άλατα, φυλλικό οξύ, φυτικές ίνες, φυτικές στερόλες, καροτενοειδή και διάφορα φυτοχημικά. Αυτά τα θρεπτικά συστατικά επιβεβαιώνεται ότι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση συγκεκριμένων γονιδίων, τα οποία παρουσιάζονται αναλυτικά στην ιδιότητα target genes του πίνακα 4.1. Χαρακτηριστικό ρόλο διαδραματίζουν οι πολυφαινόλικες ενώσεις, με την παρουσία των διάφορων κατηγοριών τους, όπως φαινόλες, φλαβονοειδή, ανθοκίνες και προανθοκίνες.

Στον πίνακα 4.2 παρουσιάζονται όλα τα δεδομένα για τα φυσικά προϊόντα που ανήκουν στα βότανα. Έχουν καταγραφεί 25 φυσικά προϊόντα. Χαρακτηριστικό είναι ότι η δραστική ουσία στην πλειοψηφία των δραστικών ουσιών είναι εκχυλίσματα. Βότανα που χρησιμοποιούμε ευρέως στην καθημερινότητα μας, όπως η ρίγανη, ο βασιλικός και η αλόη επιβεβαιώνεται ότι έχουν αντικαρκινική δράση.

Στον πίνακα 4.3 παρουσιάζονται τα δεδομένα για τα μπαχαρικά, αρκετά από αυτά όπως η Κουρκουμίνη, το Σαφράν εμφανίζουν μεγάλη δραστικότητα στη ρύθμιση γονιδίων. Επίσης, οι ξηροί καρποί του πίνακα 4.4 επιβεβαιώνουν την ευεργετική συνέργεια σε διάφορους τύπους καρκίνων. Τέλος, οι πίνακες 4.5 έως 4.8 περιλαμβάνουν προϊόντα που έχουν αντικαρκινική δράση μέσα από ένα πλήθος δραστικών ουσιών.

**Πίνακας 4.1** ΛΑΧΑΝΙΚΑ ΚΑΙ ΦΡΟΥΤΑ

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Momordica charantia (Bitter gourd )	Fatty acids prepared from Bitter gourd oil (BGO-FFA)	Colon cancer	Caco-2	GADD45A	↑	[38]
				PPARG	↑	
				TP53	↑	
				BCL2	↓	
Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfonate (MPS)	Breast Cancer	MCF-7 MDA-MB-231	BAX	↑	[39]
				CASP3	↑	
				CASP9	↑	
				BCL2	↓	
				MMP2	↓	
				MMP9	↓	
				VEGFA	↓	
				CDKN1A	↑	
				CDKN1B	↑	
				TP53	↑	
CCND1	↓					
CDK4	↓					
Lebanese Daucus carota (Wild carrot)	Wild carrot oil extract	Skin Cancer	DMBA TPA	BAX	↑	[40]
				BCI2	↓	
				AKT1	↓	
				EPHB2	↓	
Naematoloma sublateritium (Hazel mushroom)	Polysaccharides (triterpenoids, steroids, lipid molecules)	Breast cancer	MDA-MB-231	MMP9	↓	[41]
				TIMP1	↑	
				TIMP2	↑	
				SERPINE1	↑	
				MAPK14	↓	
				MAPK8	↓	
				MAPK9	↓	
				JUN	↓	
NFKB1	↓					
Brassica spp vegetables (cabbage, cauliflower, and Brussels spouts)	Indole-3-carbinol (I3C)	Leukemia, Acute myeloid leukemia (AML)	T-cell leukemia KBM-5	NFKB1	↓	[42]
				TNF	↓	
				AKT1	↓	
				NOS2	↓	
				BCL2	↓	
				MMP9	↓	
				CCND1	↓	
				PTGS2	↓	
				XIAP	↓	
				BIRC2	↓	
TRAF1	↓					
BIRC5	↓					
Solanum lycopersicum (Tomato)	A-tomatine	Prostate cancer	PC-3	NFKB1	↓	[43]

**Πίνακας 4.1** ΛΑΧΑΝΙΚΑ ΚΑΙ ΦΡΟΥΤΑ (συνέχεια)

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Vitis coignetiae	Anthocyanins	Lung cancer	A549	MMP2 MMP9	↓ ↓	[44]
Hippophae rhamnoides (Sea buckthorn)	Polyphenolic compounds	Prostate cancer	PC-3	PTGS2 NFKB1 CDK4 CDK6 CCND1 CCND3	↓ ↑ ↓ ↓ ↓ ↓	[45]
Vaccinium macrocarpon (Cranberry)	Polyphenolic compounds	Prostate cancer	PC-3	PTGS2 NFKB1 CDK4 CDK6 CCND1 CCND3	↓ ↑ ↓ ↓ ↓ ↓	[45]
Rubus idaeus (Raspberry)	Polyphenolic compounds	Prostate cancer	PC-3	PTGS2 NFKB1	↓ ↑	[45]
Ribes sativum (White currant)	Polyphenolic compounds	Prostate cancer	PC-3	PTGS2 NFKB1	↓ ↑	[45]
Ribes nigrum (Black currant)	Polyphenolic compounds	Prostate cancer	PC-3	PTGS2 NFKB1	↓ ↑	[45]
Vaccinium myrtilloides (Velvet leaf blueberry)	Polyphenolic compounds	Prostate cancer	PC-3	PTGS2 NFKB1	↓ ↑	[45]
Amelanchier sanguinea (Serviceberry)	Polyphenolic compounds	Prostate cancer	PC-3	PTGS2 NFKB1	↓ ↑	[45]
Ribes hirtellum (Gooseberry)	Polyphenolic compounds	Prostate cancer	PC-3	PTGS2 CDK4 CDK6 CCND1 CCND3	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	[45]
Vitis vinifera (Grape)	Proanthocyanidin	Skin cancer	SCC12	MMP2 MMP9 ROS1	↓ ↓ ↑	[46]
Actinidia callosa var. callosa	Ethyl acetate fraction of Actinidia callosa var. callosa (EAAC)	Hepatoma	SK-Hep1	MMP2 MMP9 TIMP1 TIMP2 MAPK1 PIK3CD AKT1	↓ ↓ ↑ ↑ ↓ ↓ ↓	[47]
Ananas comosus (Pineapple)	Bromelain	Colorectal cancer	CACO-2 DLD-1	AKT1 EPHB2	↓ ↓	[48]

**Πίνακας 4.1** ΛΑΧΑΝΙΚΑ ΚΑΙ ΦΡΟΥΤΑ (συνέχεια)

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Annona muricata	Ethyl acetate extract of Annona muricata leaves (EEAM)	Colon cancer	HT-29 HCT-116	ROS1	↑	[49]
				CASP3	↑	
				CASP7	↑	
				CASP8	↑	
				CASP9	↑	
				BAX	↑	
				BCL2	↓	
Allium sativum (Garlic)	N-benzyl-N-methyldecan-1-amine (NBNMA)	Leukemia	U937	CDK2	↓	[50]
				CDKN1A	↑	
				CDK1	↓	
				BCL2	↓	
				BCL2L1	↓	
				BAX	↑	
				BAD	↑	
				CASP3	↑	
				CASP8	↑	
				CASP9	↑	
	XIAP	↓				
	BIRC2	↓				
	Allicin	Glioblastoma	U87MG	BAX	↑	[51]
BCL2				↓		
MAPK1 EPHB2				↑		
Malus pumila (Apple)	Flavonoids from an apple extract (AE)	Colon cancer	HT-29	GSTP1	↑	[52]
				MGST2	↑	
				CHST5	↑	
				CHST6	↑	
				CHST7	↑	
				EPHX1	↓	
Phenolics Quercetin	Breast cancer	MCF-7	NFKB1	↓	[53]	
			TNF	↓		
Litchi chinensis (Litchi)	Litchi seed ethanol extract (LCSP)	Colon cancer	Colo320DM SW480	CCND1 CCNB1 CASP3	↓ ↓ ↑	[54]
Basella rubra (Spinach)	Natural antioxidants from spinach extract (NAOs)	Prostate cancer	PC3	CDKN1A CDK2 RB1 RBL1 E2F1	↑ ↓ ↓ ↓ ↓	[55]
Ipomoea batatas (Sweet potato)	Sporamin	Pancreatic cancer	PANC-1 BxPC-3	BCL2 BCL2L1 NFKB1 BAX	↓ ↓ ↓ ↑	[56]

Πίνακας 4.1 ΛΑΧΑΝΙΚΑ ΚΑΙ ΦΡΟΥΤΑ (συνέχεια)

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Musa paradisiaca (Banana)	Methanol extract of Musa paradisiaca inflorescence (PIMET)	Colon cancer	HT29	BCL2	↓	[57]
				POLR2A	↓	
				ATP8A2	↓	
				PRDX6	↓	
				POLR2C	↓	
				BAX	↑	
				XIAP	↓	
				CASP3	↑	
				PDHB	↑	
HSPA5	↑					
Cucurbita moschata (Pumpkin)	Cucurmosin	Pancreatic cancer	BxPC-3	EGFR	↓	[58]
				AKT1	↓	
				MTOR	↓	
				CASP9	↑	
				PIK3CD	↓	
Punica granatum L. (Pomegranate)	Pomegranate peel extract (PoPx) Punicalagin Ellagic acid	Prostate cancer	DU145 PC3	TIMP2	↑	[59]
				MMP2	↓	
				MMP9	↓	
				BAX	↑	
				BCL2	↓	
CASP3	↑					
Persea americana (Avocado)	Carotenoids Lutein	Prostate cancer	LNCaP PC3	CDKN1B	↑	[60]
Psidium guajava (Guava)	Psidium guajava L. extracts (PE)	Prostate cancer	DU-145 PZHPV-7	CASP3 MMP2 MMP9	↑ ↓ ↓	[61]
Vitex agnus-castus (Vitex)	Ethanol extract of Vitex	Gastric cancer	KATO-III	BAD	↑	[62]
				CASP3	↑	
				CASP8	↑	
				CASP9	↑	
				BCL2	↓	
				BCL2L1	↓	
				BID	↓	
Shallot	Flavonoid Isoliquiritigenin (ISL)	Cervical cancer	HeLa	CDK1	↓	[63]
				CDC25C	↓	
				BCL2	↓	
				BCL2L1	↓	
				TP53	↑	
				CDKN1A	↑	
				CASP9	↑	
				BAX	↑	
				BAK1	↑	
				ATM	↑	

Πίνακας 4.2 ΒΟΤΑΝΑ

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Angelica sinensis	Acetone extract (AE-AS)	Lung Cancer	A549	CASP9 CASP3 CDK4 BCL2	↑ ↑ ↓ ↓	[64]
Daphne genkwa	Yuanhuadine	Lung cancer	A549	CDKN1A CDK2 CDK4 MYC AKT1	↑ ↓ ↓ ↓ ↓	[65]
Camellia sinensis (Green tea)	Quercetin	Leukemia	HL-60	BAX BCL2 BCL2L1 MCL1 CASP3	↑ ↓ ↓ ↓ ↑	[66]
Sanguinaria canadensis (Bloodroot)	Sanguinarine	Oral cancer	KB	CASP3 CASP9 PIK3CD AKT1	↑ ↑ ↓ ↓	[67]
Eriobotrya japonica (Korean mandolin)	Ethyl ethanoate (EtOAc)	Lung Cancer	B16F19	MMP2 MMP9 NFKB1	↓ ↓ ↓	[68]
Citrus aurantium	Flavonoids	Gastic cancer	RPMI-1640	CCNB1 CDK1 PARP1 CASP3	↓ ↓ ↑ ↑	[69]
Strychnos nux-vomica (Loganiaceae)	Water extract of Strychni Semen (ESS)	Gastic cancer	RPMI-1640	CDK1 TP53 BAX CCNB1 CDK2 BCL2 CDKN1A	↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↓ ↑	[70]
Dipsacus asperoides	Akebia saponin	Gastric cancer	AGS	CASP3 MAPK1	↓ ↓	[71]
Asiasari radix	Ethanol extract of Asiasari radix (EEAR)	Colon cancer	HCT-116	BAX BCL2 TP53 CDK1	↑ ↓ ↑ ↓	[72]
Pulsatilla koreana	Pulsatilla koreana extract (PKE)	Thyroid cancer	8505c	BAX CASP3 PARP1 BCL2	↑ ↑ ↑ ↓	[73]
Albizzia julibrissin (Leguminosae)	Methanol extract of Albizzia julibrissin	Leukemia	Jurkat T	CASP3 CASP9	↑ ↑	[74]

Πίνακας 4.2 ΒΟΤΑΝΑ (συνέχεια)

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Portulaca oleracea	Portulacerebroside A (PCA)	Leukemia	HL-60	BAX BCL2 MAPK1 MAPK8 CASP3 CASP9	↑ ↓ ↓ ↓ ↑ ↑	[75]
Ocimum basilicum (Sweet basil)	Lupeol epoxide	Breast cancer	MCF-7 MDA-MB-231	TP53 CASP3 BAX BCL2	↑ ↑ ↑ ↓	[76]
Rosmarinus officinalis (Rosemary)	Carnosic acid (CA)	Colon cancer	SW480 HT-29 HCT116	BCL2 BAX MDM2 CASP3 CASP9 PARP1 STAT3	↓ ↑ ↓ ↑ ↑ ↑ ↓	[77]
Oregano/Thyme	Carvacrol	Colon cancer	HCT116 LoVo	MMP2 MMP9	↓ ↓	[78]
Celery	Celery seed extract (CSE)	Gastric cancer	BGC-823	BAX BCL2 CDK2	↑ ↓ ↓	[79]
Polygonatum odoratum (Vietnamese coriander)	Polygonatum odoratum extract	Breast cancer	MDA-MB-231	BAX BCL2	↑ ↓	[80]
Persea declinata (Bl.)	Persea declinata (Bl.) Kosterm bark methanolic crude extract (PDM)	Breast cancer	MCF-7	ROS1 CASP3 CASP7 BAX BCL2 BCL2L1	↑ ↑ ↑ ↑ ↓ ↓	[81]
Foeniculum vulgare (Fennel)	Chloroform fraction of fennel (CFF)	Breast cancer	MCF-7	CASP3 CASP9 ROS1	↑ ↑ ↑	[82]
Silybum marianum (Thistle plant)	Silibinin	Colon cancer	Fet HCT116 Geo	CDKN1A CDKN1B CCND1 CCNB1 CDK2	↑ ↑ ↓ ↓ ↓	[83]
Aloe vera (Barbados aloe)	Aloin (AL)	Colorectal cancer	SW620 HCT116	BCL2L1 VEGFA MYC STAT3	↓ ↓ ↓ ↓	[84]
Laurus nobilis (Bay laurel)	Lauroside B (megastigmane glycoside)	Melanoma	A375 WM115 SK-Mel-28	NFKB1 XIAP CFLAR	↓ ↓ ↓	[85]



**Πίνακας 4.2** ΒΟΤΑΝΑ (συνέχεια)

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Capparis spinosa (Caperbush)	N-butanol extract of Capparis spinosa (CSBE)	Gastric cancer	SGC-7901	BAX BCL2 CASP3 CASP9	↑ ↓ ↑ ↑	[86]
Panax quinquefolius (American ginseng )	Ginsenoside Rh2 (GRh2)	Colon Cancer	HCT116	PBK MAPK3 MAPK1 HRH3	↓ ↓ ↓ ↓	[87]
Red Panax ginseng (Red Korean ginseng)	Korean red ginseng extract (KRGE)	Leukemia	NB4	MYC SKP2	↓ ↓	[88]

**Πίνακας 4.3** ΜΠΑΧΑΡΙΚΑ

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Black caraway	Thymoquinone (TQ)	Breast cancer	MDA-MB-468 MDA-MB-231	H2AX CASP8 CASP9 AKT1 XIAP	↑ ↑ ↑ ↓ ↓	[89]
Cinnamomum verum (Cinnamon)	2-methoxycinnamaldehyde (2-MCA)	Lung cancer	A549	BAX BCL2L1 NFKB1 BCL2	↑ ↓ ↓ ↓	[90]
Black pepper	Piperine	Colon cancer	CaCo-2 SW480 HT-29	CCND1 CCND3 AKT1 BIRC5 CDKN1A CDKN1B MAPK8	↓ ↓ ↓ ↓ ↑ ↑ ↑	[91]
Curcuma longa	Cucumin	Pancreatic cancer	BxPC-3 Capan-1 Capan-2 ASPC-1 HS766-T	NFKB1 PTGS2 CXCL8	↓ ↓ ↓	[92]
	Cucumin	Bladder cancer	KU-7	PTGS2 NFKB1 VEGFA	↓ ↓ ↓	[93]
	Cucumin	Thyroid cancer	BCPAP	SMAD2 SMAD3 TGFB1	↓ ↓ ↓	[94]
Crocus Sativus (Saffron)	Saffron extract (SE) Crocin	Prostate cancer	LAPC-4 PC3	BAX BCL2 CCND1 CDKN1B CDKN1A CCNB1	↑ ↓ ↓ ↑ ↑ ↓	[95]
Red pepper	Capsaicin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide)	Leukemia	HL-60	CDK1 BCL2 CCND3 CCNE1 CASP3 ROS1 BAX	↓ ↓ ↓ ↓ ↑ ↑ ↑	[96]

Πίνακας 4. 4 ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Juglans mandshurica (Walnut)	Juglanin	Breast cancer	MDA-MB-231 SKBR3 BT474 MCF-7	CDK1	↓	[97]
				CDC25C	↓	
				BCL2	↓	
				CHEK2	↑	
				CDKN1B	↑	
				BAD	↑	
				BAX	↑	
				CASP3	↑	
CASP8	↑					
CASP9	↑					
Juglans mandshruica (Manchurian walnut)	Juglone	Leukemia	HL-60	ROS1	↑	[98]
				PARG	↓	
				CASP3	↑	
				CASP9	↑	
				PIK3CD	↓	
				AKT1	↓	
MTOR	↓					
Corylus avellana (Hazelnut)	Methanol hazelnut shells extract	Cervical cancer	HeLa	CASP3	↑	[99]
Pistacia vera L. (Pistachio)	Pistacia vera L. hulls extract (PVLH)	Breast cancer	MCF-7	BAX BCL2	↑ ↓	[100]
Prunus armeniaca (Armenicae semen)	Amygdalin	Colon cancer	SNU-C4	EXO1	↓	[101]
				ABCF2	↓	
				MRE11	↓	
				TOP1	↓	
				MTOR	↓	
Castanea (Chestnut)	Ethanol extracts of raw chestnut (RCE)	Gastric cancer	AGS	PARP1	↑	[102]
				CASP3	↑	
				CASP7	↑	
				CASP8	↑	
				XIAP	↓	
				TNFSF10	↑	
				HLA-DRB1	↑	
FASLG	↑					

**Πίνακας 4.4** ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ (συνέχεια)

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
	Peanut skin procyanidins (PSP)	Prostate cancer	DU145	BCL2 BAX CASP3 TP53	↓ ↑ ↑ ↑	[103]
Arachis hypogaea (Peanuts)	Phenolics (p-coumaric acid, ferulic acid, sinapinic acid, resveratrol)	Breast cancer	MCF-7	CDKN1A TP53 CDK4 MAPK3	↑ ↑ ↓ ↑	[104]
	Phenolics (p-coumaric acid, ferulic acid, sinapinic acid, resveratrol)	Cervical cancer	HeLa	CDKN1A TP53 CDK4 MAPK3	↑ ↑ ↓ ↑	[104]
Anacardium occidentale (Cashews)	Cardanol mon oene (CM)	Melanoma	M14	BAX BCL2 TP53 CASP3 PARP1 ROS1	↑ ↓ ↑ ↑ ↑ ↑	[105]
Semecarpus anacardium (Marking nut)	Semecarpus anacardium nut extract (SA)	Breast cancer	T47D	BAX BCL2 PARP1 CASP3 CASP9	↑ ↓ ↑ ↑ ↑	[106]
Carya cathayensis (Chinese hickory)	E2S ((E)-3-[(2S,3R)-2,3-dihydro-2-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-7-methoxy-1-benzo[b]furan-5-yl]-2-propenal)	Colorectal cancer	HCT116 HT29 SW480 LoVo	MYC CCND1 CDK4 CTNNB1 NFATC3	↓ ↓ ↓ ↓ ↑	[107]

**Πίνακας 4.5** ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Powdered Milk	Lactobacillus spp	Colon Cancer	HT-29 HCT116	TNF IL1B FOS JUN	↓ ↓ ↑ ↑	[108]
Kefir/Kefir grains	Lactobacillus brevis Lactobacillus helveticus	Leukemia	HTLV-1	TGFA TGFB1	↓ ↑	[109]
Camel's milk	Lactoferrin	Breast Cancer	BT-474	CASP3	↑	[110]
Bovine milk	Lactoferrin	Lung Cancer	A549	VEGFA TNF IL4 IL6 IL10	↓ ↓ ↓ ↓ ↓	[33]
Yogurt/Cheese	Lactobacillus spp	Colon Cancer	HT-29	ERBB2 ERBB3	↓ ↓	[34]

**Πίνακας 4.6** ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Black Rice	Anthocyanin-rich extract of black rice (AEBR)	Breast cancer	MDA-MB-453	CASP9 CASP3 PARP1	↑ ↑ ↑	[111]
Chinese red yeast rice	Lovastatin (LV)	Colon Cancer	HCT-116 HT-29	HMGCR SREBF2	↑ ↑	[112]
Red sorghum bran	3-deoxyanthocyanin	Breast Cancer	MCF-7	TP53 BCL2	↑ ↓	[113]
Coix lachryma -jobi (Adlay seed)	CP-1 polysaccharide	Lung Cancer	A549	CASP9 CASP3	↑ ↑	[114]
Black soybean	Flavanols Phenolics acids Anthocyanins Isoflavones	Gastric cancer	AGS	BCL2 BAX CASP3	↓ ↑ ↑	[115]

**Πίνακας 4.7** ΘΑΛΑΣΣΙΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Anchovy (anchovy sause)	Hydrophobic peptide fraction of the anchovy sauce (Aob)	Lymphoma	U937	CASP3 CASP8	↑ ↑	[116]
Anguilla japonica (ell)	Eel skin mucus (ESM)	Leukemia	K562	CASP9 CASP3 PARP1 MAPK3 MAPK1 MAPK14	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	[117]
Holothuria edulis (Sea cucumber)	ESC-AQ (An aqueous fraction of the edible sea cucumber)	Leukemia	HL-60	BAX BCL2L1 CASP3	↑ ↓ ↑	[118]

**Πίνακας 4.8** ΕΛΑΙΑ

ΦΥΣΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΕΙΡΑ	ΓΟΝΙΔΙΟ ΣΤΟΧΟΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	
Olive oil	Hydroxytyrosol (HT)	Colon Cancer	SW620	FAS	↓	[119]
Teucrium alopecurus	D-limonene B-Phellandrene A-Cadinol T-Muurolol A-Bisabolol	Leukemia	KBM-5	TNF ICAM1 VEGFA MMP9 NFKB1 BIRC5 BCL2 BIRC2 BIRC3 BCL2L1 MCL1 CFLAR	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	[120]

# Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>

## ***Η βάση δεδομένων NaturaProDB***

### **5.1 Γενικά**

Η βάση δεδομένων είναι μια συλλογή στοιχείων που σχετίζονται μεταξύ τους και είναι καταχωρημένα με κατάλληλα δομημένο τρόπο. Η βάση δεδομένων ακολουθεί κάποιο «μοντέλο», δηλαδή κάποιο τρόπο οργάνωσης των δεδομένων. Τα σημαντικότερα μοντέλα βάσεων δεδομένων είναι :

- i. Σχεσιακό μοντέλο δεδομένων: λογικό μοντέλο που χειρίζεται τα δεδομένα σαν πίνακες και σχέσεις.
- ii. Ιεραρχικό: τα δεδομένα είναι οργανωμένα σε δομή τύπου δέντρου
- iii. Δικτυακό: λογικό μοντέλο που χρησιμεύει στην αποτύπωση πολυσήμαντων σχέσεων.

Το συνηθέστερο μοντέλο Βάσεων Δεδομένων είναι το σχεσιακό, το οποίο χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα εργασία.

Υπάρχει ένα ειδικό λογισμικό το οποίο μεσολαβεί ανάμεσα στα αρχεία δεδομένων και τις εφαρμογές που χρησιμοποιούν οι χρήστες και αποκαλείται Σύστημα Διαχείρισης Βάσης Δεδομένων (ΣΔΒΔ) ή DBMS (Data Base Management System). Το ΣΔΒΔ είναι στην ουσία ένα σύνολο από προγράμματα και υπορουτίνες που έχουν να κάνουν με τον χειρισμό της βάσης δεδομένων. Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα δουλέψουμε στο ολοκληρωμένο περιβάλλον του Microsoft SQL Server 2017 [121, 122].

### **5.2 MICROSOFT SQL SERVER**

Ο Microsoft SQL Server είναι ένα λειτουργικό σύστημα διαχείρισης σχεσιακής βάσης δεδομένων με πρωταρχική λειτουργία αυτή της αποθήκευσης, της ανάκτησης και διαχείρισης. Ο MICROSOFT SQL Server περιλαμβάνει υπηρεσίες διαχείρισης και ανάλυσης δεδομένων. Οι κύριες γλώσσες προγραμματισμού που χρησιμοποιούνται είναι η T-SQL και η ANSI SQL, επέκταση της SQL που αναπτύχθηκε από την Microsoft και Sybase. Ο SQL Server παρέχει δύο μεθόδους για τη δημιουργία μιας βάσης δεδομένων μέσω:

- i. SQL Server Management Studio: Είναι μια εφαρμογή λογισμικού που χρησιμοποιείται για τη διαμόρφωση και τη διαχείριση όλων των στοιχείων

εντός του Microsoft SQL Server αφού δημιουργηθούν και αναπτυχθούν τα μοντέλα εξόρυξης σε αυτόν.

- ii. εντολών της SQL [122].

### 5.3 Γλώσσα SQL

Η γλώσσα προγραμματισμού SQL (Structured Query Language) είναι η πιο διαδεδομένη γλώσσα για την διαχείριση δεδομένων σε σχεσιακά συστήματα βάσεων δεδομένων. Οι λειτουργίες των εντολών της SQL περιλαμβάνουν:

**Εντολές ορισμού δεδομένων:** Υλοποιείται ο ορισμός των σχεσιακών σχημάτων, καθώς και η δυνατότητα επεξεργασίας αυτών μέσω της διαγραφής ή τροποποίησης των σχέσεων που έχουν οριστεί.

**Εντολές χειρισμού δεδομένων:** Δίνεται η δυνατότητα για πρόσβαση και διαχείριση των δεδομένων της βάσης. Αξίζει σε αυτό το σημείο να αναφέρουμε πως ο πυρήνας της SQL είναι τα queries, δηλαδή οι εντολές εκείνες που ανακαλούν πληροφορίες που πληρούν κάποια συνθήκη.

**Εντολές ακεραιότητας αναφορών:** Εξασφαλίζεται η αποτροπή της εισαγωγής δεδομένων στη βάση δεδομένων όταν τα δεδομένα παραβιάζουν κανόνες που έχουμε θεσπίσει, τους περιορισμούς.

**Εντολές περιορισμού πεδίου τιμών:** Όπως οι προηγούμενες εντολές, έτσι και αυτές οι εντολές αποτρέπουν τη λανθασμένη εισαγωγή στοιχείων στη βάση, ελέγχοντας ότι τα δεδομένα ανήκουν στον τύπο που έχουμε θεσπίσει, όπως ότι είναι αριθμοί.

**Εντολές εξουσιοδότησης:** Πρόκειται για τις εντολές που διαφοροποιούν τους χρήστες ως προς τον τύπο της πρόσβασης στη βάση δεδομένων. Οι πιο συχνές μορφές εξουσιοδότησης είναι η εξουσιοδότηση ανάγνωσης, που επιτρέπει την ανάγνωση, αλλά όχι την τροποποίηση των δεδομένων, η εξουσιοδότηση εισαγωγής που επιτρέπει την εισαγωγή νέων δεδομένων και όχι την τροποποίηση των υπάρχοντων δεδομένων, η εξουσιοδότηση ενημέρωσης που επιτρέπει την τροποποίηση αλλά όχι τη διαγραφή και η εξουσιοδότηση διαγραφής που επιτρέπει τη διαγραφή δεδομένων [123, 124].

### 5.4 Βάση δεδομένων NaturaProDB<sup>3</sup>

Στην παρούσα εργασία δημιουργήσαμε τη βάση δεδομένων NaturaProDB χρησιμοποιώντας τις εντολές της SQL. Μια σχεσιακή βάση δεδομένων αποτελείται από ένα σύνολο πινάκων. Οι σειρές του πίνακα ονομάζονται εγγραφές (tuples) και είναι ουσιαστικά ακολουθίες τιμών. Κάθε εγγραφή επιπλέον ερμηνεύεται ως μία σχέση μεταξύ των στηλών του πίνακα, οι οποίες ονομάζονται ιδιότητες. Δηλαδή, μια εγγραφή ερμηνεύεται ως μία συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων τιμών των ιδιοτήτων του πίνακα.

---

<sup>3</sup> NATIONAL Technical University of Athens anti-cancer PROducts DataBase



Μια εγγραφή, λοιπόν, συσχετίζει συγκεκριμένες τιμές των ιδιοτήτων του πίνακα, και από αυτήν την παρατήρηση παίρνει το όνομά του το σχεσιακό μοντέλο των βάσεων δεδομένων. Κατά συνέπεια, στο σχεσιακό μοντέλο ο όρος σχέση χρησιμοποιείται για έναν πίνακα [124]. Η βάση μας αποτελείται από έναν πίνακα που ονομάζεται DATA.

## 5.5 Περιγραφή του πίνακα DATA

Χρησιμοποιώντας την εντολή CREATE TABLE της SQL κατασκευάσαμε τον πίνακα DATA. Ο πίνακας DATA θα έχει εννέα ιδιότητες (στήλες). Η πρώτη ονομάζεται [id] της καταχώρησης ο οποίος είναι τύπου int, δηλαδή ένας ακέραιος αριθμός. Ο αριθμός αυτός είναι το πρωτεύον κλειδί, οι τιμές των ιδιοτήτων (στηλών) μίας εγγραφής (σειράς) πρέπει να είναι τέτοιες που να μπορούν να προσδιορίζουν μοναδικά την εγγραφή (σειρά). Εν ολίγοις, δεν επιτρέπεται δύο εγγραφές (σειρές) σε έναν πίνακα να έχουν ακριβώς την ίδια τιμή σ' όλες τις ιδιότητες (στήλες) [124]. Στον παρόν πίνακα αυτό εξασφαλίζεται με την ιδιότητα [id]. Οι ιδιότητες (στήλες) [Superfood/Natural product] / [Active Ingredient] / [Class] / [Target Cancer] / [Cell lines] / [Target Genes] / [Status] είναι τύπου varchar(255), δηλαδή μια συμβολοσειρά μεταβλητού μήκους με μέγιστο μήκος 255. Ενώ η ιδιότητα (στήλη) [Link references] είναι τύπου nvarchar(255), δηλαδή όλοι οι χαρακτήρες που ορίζονται στα διάφορα σύνολα χαρακτήρων μεταβλητού μήκους έχουν μέγιστο μήκος 255. Ο περιορισμός «not null» σε μια ιδιότητα καθορίζει ότι δεν επιτρέπεται τιμή null για αυτήν την ιδιότητα. Εν ολίγοις, ο περιορισμός αποκλείει την τιμή null από το πεδίο τιμών αυτής της ιδιότητας. Μία τιμή null υποδεικνύει μία τιμή η οποία λείπει και η οποία μπορεί να υπάρχει αλλά είναι άγνωστη ή που μπορεί να μην υπάρχει καθόλου [124].

```
CREATE TABLE [dbo].[DATA](
[id] [int] IDENTITY(1,1) NOT NULL,
[Superfood/Natural product] [varchar](255) NOT NULL,
[Active Ingredient] [varchar](255) NOT NULL,
[Class] [varchar](255) NOT NULL,
[Target Cancer] [varchar](255) NOT NULL,
[Cell lines] [varchar](255) NOT NULL,
[Target Genes] [varchar](255) NOT NULL,
[Status] [varchar](255) NOT NULL,
[Link references] [nvarchar](255) NOT NULL,
CONSTRAINT [PK_DATA] PRIMARY KEY CLUSTERED
(
[id] ASC
)WITH (PAD_INDEX = OFF, STATISTICS_NORECOMPUTE = OFF, IGNORE_DUP_KEY = OFF,
ALLOW_ROW_LOCKS = ON, ALLOW_PAGE_LOCKS = ON) ON [PRIMARY]
) ON [PRIMARY]
```

## 5.6 Εισαγωγή, διαγραφή και ανάκτηση δεδομένων

Αφού ορίσαμε τον πίνακα και τα χαρακτηριστικά του, έπεται η εισαγωγή και επεξεργασία των δεδομένων. Το NATURAL PRODUCTS application που έχουμε κατασκευάσει υποστηρίζει αυτές τις λειτουργίες μέσω του γραφικού interface του. Η εισαγωγή όλων των δεδομένων που συλλέχτηκαν και παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο 3, πραγματοποιήθηκε μέσω της δυνατότητας που παρέχει ο MICROSOFT SQL SERVER 2017 για μαζική καταχώρηση από πίνακα του excel. Ωστόσο θα παρουσιάσουμε για χάρη πληρότητας τις αντίστοιχες εντολές τις SQL.

### 5.6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Μια νέα εγγραφή στο table DATA πραγματοποιείται με την εντολή `insert`, παρατηρούμε ότι οι τιμές καθορίζονται με τη σειρά στην οποία παρατίθενται οι αντίστοιχες ιδιότητες (στήλες) στο table DATA. Η ιδιότητα (στήλη) `[id]` δεν είναι απαραίτητη καθώς έχει οριστεί να δίνει ξεχωριστή τιμή σε κάθε μοναδική εγγραφή.

```
insert into [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
values
(' Olive oil ',
 ' Hydroxytyrosol (HT)',
 'Oil',
 ' Colon Cancer ',
 ' SW620',
 ' FAS',
 'down',
 ' https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21437031 ')
```

### 5.6.2 ΔΙΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Μια εγγραφή στο table DATA πραγματοποιείται με την εντολή `delete`, ορίζοντας την τιμή που θέλουμε να διαγράψουμε από κάθε ιδιότητα-στήλη.

```
delete from [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
where

    [Superfood/Natural product] = ' Olive oil '
and [Active Ingredient]=' Hydroxytyrosol (HT)'
and [Class]=' Oil '
and [Target Cancer]=' Colon Cancer '
and [Cell lines]=' SW620'
and [Target Genes]=' FAS'
and [Status]=' down'
and [Link references]=
' https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21437031 '
```

### 5.6.3 ΑΝΑΚΤΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η εντολή ανάκτησης των δεδομένων είναι η **SELECT**. Η δυνατότητα να αντλήσουμε πληροφορίες από τη βάση μας που πληρούν κάποια συνθήκη δίνεται χρησιμοποιώντας την εντολή **SELECT** με συγκεκριμένους περιορισμούς. Παρακάτω παρουσιάζουμε την εντολή ανάκτησης όλων των δεδομένων.

```
SELECT [id]
      ,[Superfood/Natural product]
      ,[Active Ingredient]
      ,[Class]
      ,[Target Cancer]
      ,[Cell lines]
      ,[Target Genes]
      ,[Status]
      ,[Link references]
FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
```

### 5.7 Εξαγωγή αποτελεσμάτων

Στην παράγραφο αυτή παρουσιάζουμε κάποια αποτέλεσμα σχετικά με τη δράση των Φυσικών Προϊόντων σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Χρησιμοποιήσαμε την βάση δεδομένων NaturaProDB. Τα αποτελέσματα προέκυψαν από συγκεκριμένα queries (ερωτήματα) προς τη βάση NaturaProDB. Για κάθε συσχέτιση παρατίθεται το αντίστοιχο query (ερώτημα) και το αποτέλεσμα που λαμβάνουμε.

Τα γραφήματα δημιουργήθηκαν με το εργαλείο Builder Report που παρέχει τη δυνατότητα δημιουργίας αναφορών SQL <sup>4</sup>.

#### ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Το παρακάτω ερώτημα μας επιστρέφει ότι έχουμε συλλέξει 87 φυσικά προϊόντα.

```
SELECT COUNT(distinct[Superfood/Natural product])
FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
```

Ενώ το επόμενο μας επιστρέφει τα ονόματα των φυσικών προϊόντων.

```
SELECT distinct[Superfood/Natural product]
FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
```

<sup>4</sup> <https://docs.microsoft.com/en-us/sql/reporting-services/report-builder/report-builder-in-sql-server-2016?view=sql-server-2017>

Albizzia julibrissin (Leguminosae), Coix lachryma-jobi (Adlay seed), Powdered Milk, Prunus armeniaca (Armenicae semen), Actinidia callosa var. callosa, Daphne genkwa, Portulaca oleracea, Red sorghum bran, Bovine milk, Aegle marmelos, Allium-hirtifolium (Persian shallot), Allium sativum (Garlic), Aloe vera (Barbados aloe), Amelanchier sanguinea (Serviceberry), Anacardium occidentale (Cashews), Ananas comosus (Pineapple), Anchovy (anchovy sause), Angelica sinensis, Anguilla japonica (ell), Annona muricata, Arachis hypogaea (Peanuts), Asiasari radix, Basella rubra (Spinach), Black caraway, Black Rice, Black soybean, Black pepper, Brassica spp vegetables (cabbage, cauliflower, and brussels spouts), Camel's milk, Camellia sinensis (Green tea), Capparis spinosa (Caperbush), Carya cathayensis (Chinese hickory), Castanea (Chestnut), Celery, Chinese red yeast rice, Cinnamomum verum (Cinnamon), Citrus aurantium, Corylus avellana (Hazelnut), Crocus Sativus (Saffron), Cucurbita moschata (Pumpkin), Curcuma longa, Dipsacus asperoides, Eriobotrya japonica (Korean mandolin), Foeniculum vulgare (Fennel), Hippophae rhamnoides (Sea buckthorn), Holothuria edulis (Sea cucumber), Ipomoea batatas (Sweet potato), Juglans mandshruica (Manchurian walnut), Kefir/Kefir grains, Laurus nobilis (Bay laurel), Lebanese Daucus carota (Wild carrot), Litchi chinensis (Litchi), Malus pumila (Apple), Momordica charantia (Bitter gourd ), Musa paradisiaca (Banana), Naematoloma sublateritium (Hazel mushroom), Ocimum basilicum (Sweet basil), Olive oil, Oregano/Thyme, Panax quinquefolius (American ginseng ), Persea americana (Avocado), Persea declinata (Bl.), Pistacia vera L. (Pistachio), Polygonatum odoratum (Vietnamese coriander), Psidium guajava (Guava), Pulsatilla koreana, Punica granatum L. (Pomegranate), Red Panax ginseng (Red Korean ginseng), Red pepper, Ribes hirtellum (Gooseberry), Ribes nigrum (Black currant), Ribes sativum (White currant), Rosmarinus officinalis (Rosemary), Rubus idaeus (Raspberry), Sanguinaria canadensis (Bloodroot), Semecarpus anacardium (Marking nut), Shallot, Silybum marianum (Thistle plant), Solanum lycopersicum (Tomato), Strychnos nux-vomica (Loganiaceae), Teucrium alopecurus, Vaccinium macrocarpon (Cranberry), Vaccinium myrtilloides (Velvet leaf blueberry), Vitex agnus-castus (Vitex), Vitis coignetiae, Vitis vinifera (Grape), Yogurt/Cheese

### **ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**

Έχουμε καταχωρήσει στη βάση μας 19 τύπους καρκίνου.

```
SELECT COUNT(distinct[Target Cancer])
FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
```

Και οι οποίοι επιστρέφονται από το ερώτημα:

```
SELECT distinct[Target Cancer]
FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
```

Acute myeloid leukemia (AML), Bladder cancer, Breast cancer, Cervical cancer, Colon cancer, Colorectal cancer, Gastric cancer, Glioblastoma, Hepatoma, Leukemia, Lung cancer, Lymphoma, Melanoma, Neuroblastoma, Oral cancer, Pancreatic cancer, Prostate cancer, Skin cancer, Thyroid cancer (βλ. παράρτημα Γ)

### **ΓΟΝΙΔΙΑ-ΣΤΟΧΟΙ**

Συγκεντρώθηκαν 105 γονίδια-στόχοι που έχουν υπερ-εκφραστεί ή υπο-εκφραστεί.

```
SELECT COUNT(distinct[Target Genes])
FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
```

Τα γονίδια-στόχοι είναι:

```
SELECT distinct[Target Genes]
FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
```

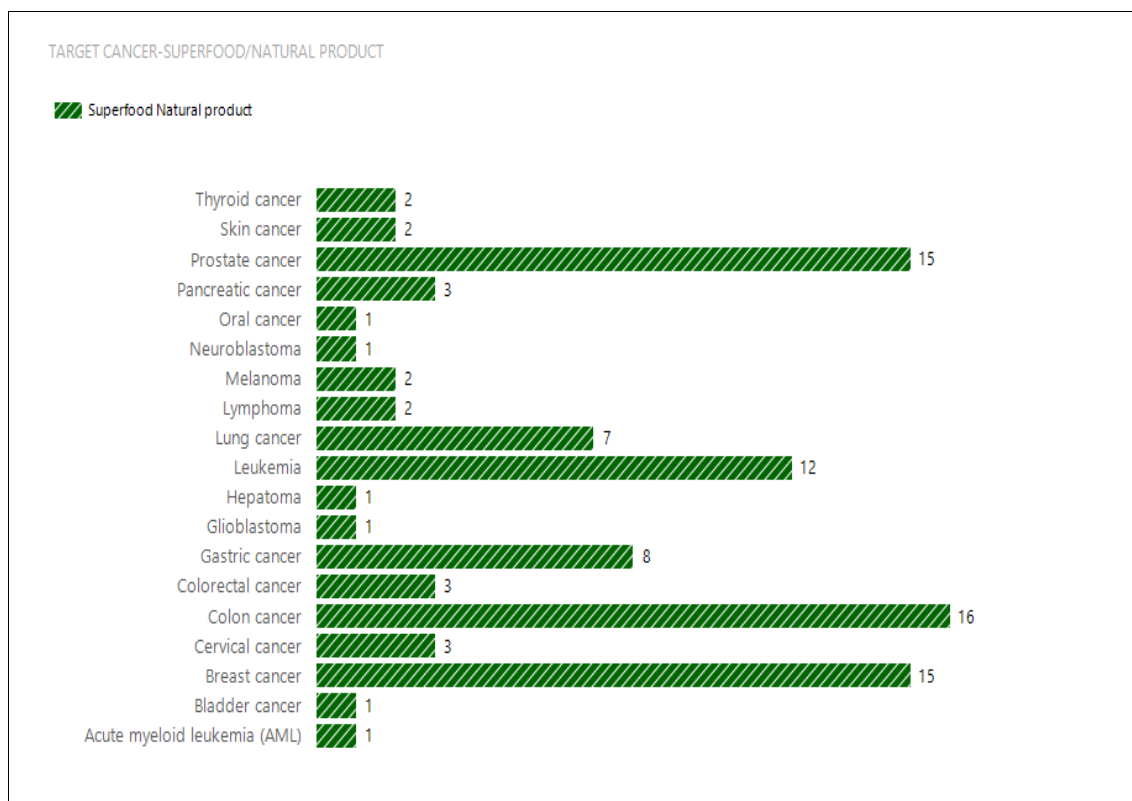
ABCF2, AKT1, ATM, ATP8A2, BAD, BAK1, BAX, BCL2, BCL2L1, BID, BIRC2, BIRC3, BIRC5, CASP3, CASP7, CASP8, CASP9, CCNB1, CCND1, CCND3, CCNE1, CDC25C, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, CDKN1A, CDKN1B, CFLAR, CHEK2, CHST5, CHST6, CHST7, CTNNB1, CXCL8, E2F1, EGFR, EPHB2, EPHX1, ERBB2, ERBB3, EXO1, FAS, FASLG, FOS, GADD45A, GSTP1, H2AX, HLA-DRB1, HMGCR, HRH3, HSPA5, ICAM1, IL10, IL1B, IL4, IL6, JUN, MAPK1, MAPK14, MAPK3, MAPK8, MAPK9, MCL1, MDM2, MGST2, MMP2, MMP9, MRE11, MTOR, MYB, MYC, NFATC3, NFKB1, NOS2, PARG, PARP1, PBK, PDHB, PIK3CD, POLR2A, POLR2C, PPARG, PRDX6, PTGS2, RB1, RBL1, ROS1, SERPINE1, SKP2, SMAD2, SMAD3, SREBF2, STAT3, TGFA, TGFB1, TIMP1, TIMP2, TNF, TNFSF10, TOP1, TP53, TRAF1, VEGFA, XIAP (βλ. παράρτημα Β)

### **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ**

Οι ερευνητικές εργασίες από τις οποίες αντλήσαμε τα δεδομένα μας είναι 82.

```
SELECT COUNT(distinct[Link references])
FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
```

## ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ



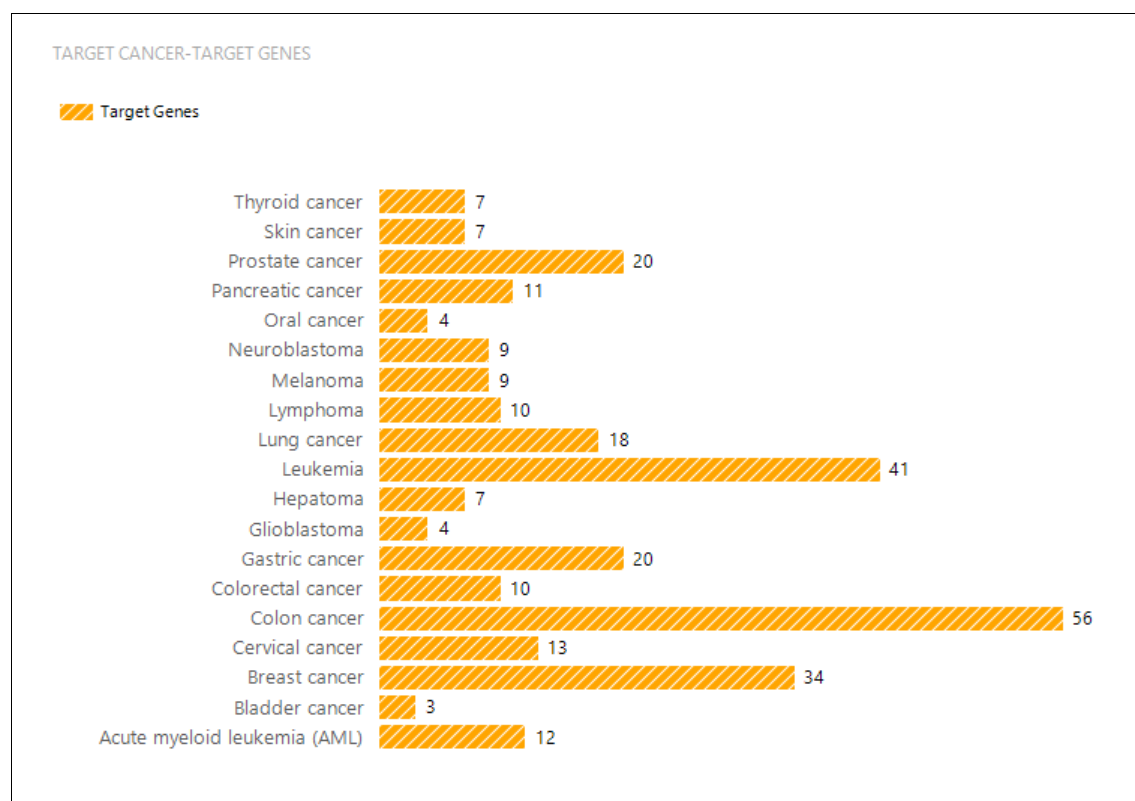
**Εικόνα 5.1** Κατανομή φυσικών προϊόντων

Στην εικόνα 5.1 παριστάνεται η κατανομή των φυσικών τροφών που εμπλέκονται σε κάθε τύπο καρκίνου που καταχωρήθηκε στη βάση. Η πληροφορία αυτή ήταν αποτέλεσμα της αναζήτησης μέσω του ερωτήματος (query) :

```
SELECT COUNT( DISTINCT[Superfood/Natural product])
      [Superfood/Natural product]
      ,[Target Cancer]

FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
GROUP BY [Target Cancer]
```

## ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ



**Εικόνα 5.2** Κατανομή εμπλεκόμενων γονιδίων-στόχων

Στην εικόνα 5.2 παριστάνεται ο αριθμός των εμπλεκόμενων γονιδίων-στόχων για κάθε τύπο καρκίνου. Η πληροφορία αυτή ήταν αποτέλεσμα της αναζήτησης μέσω του ερωτήματος (query) :

```
SELECT COUNT( DISTINCT[Target Genes])
  [Target Genes]
    ,[Target Cancer]

FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
GROUP BY [Target Cancer]
```

## 5.8 Ανάλυση εμπλουτισμού βιολογικών μονοπατιών

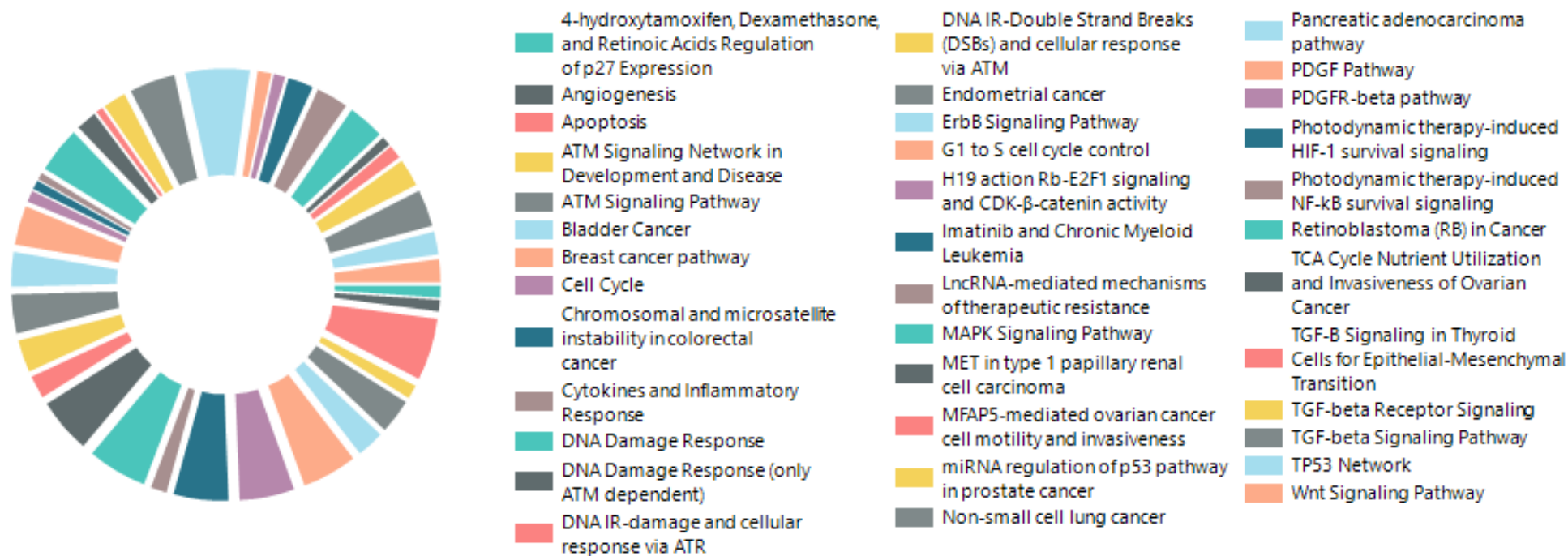
Η ανάλυση βιολογικών μονοπατιών χρησιμοποιείται στη βιοπληροφορική με σκοπό την ανάδειξη σημαντικών συσχετίσεων των υπερεκφρασμένων ή υποεκφρασμένων γονιδίων. Με την εξέταση των αλλαγών στην έκφραση ενός γονιδίου σε ένα μονοπάτι, μπορούν να μελετηθούν οι βιολογικές αιτίες ενός φαινοτύπου. Είναι επίσης εφικτή η συσχέτιση λιστών γονιδίων με συγκεκριμένες ασθένειες βάσει της ανάλυσης των βιολογικών μονοπατιών.

### 5.8.1 WebGestalt

Το Webgestalt αποτελεί ένα ολοκληρωμένο web-based σύστημα εξόρυξης δεδομένων το οποίο είναι σχεδιασμένο για να βοηθήσει τους βιολόγους να διερευνήσουν μεγάλα σύνολα γονιδίων. Το WebGestalt αποτελείται από 4 βασικές ενότητες ενεργειών: τη διαχείριση συνόλων γονιδίων, την ανάκτηση πληροφοριών, την οργάνωση και οπτικοποίηση των δεδομένων και τέλος τις στατιστικές αναλύσεις. Κατά τη διαχείριση των συνόλων γονιδίων, ο χρήστης μπορεί να αποθηκεύσει, να ανακτήσει και να διαγράψει σύνολα γονιδίων καθώς και να εκτελέσει λογικές πράξεις μεταξύ συνόλων, όπως τομή, ένωση και διαφορά. Η ανάκτηση πληροφοριών επιτρέπει την ανάκτηση πληροφορίας έως και 20 χαρακτηριστικών για κάθε γονίδιο εντός ενός συνόλου. Η ενότητα οργάνωσης και οπτικοποίησης, οργανώνει και οπτικοποιεί τα σύνολα γονιδίων σε διάφορα βιολογικά πλαίσια και συμπεριλαμβάνει γονιδιακές οντότητες, πρότυπα έκφρασης ιστών, κατανομή χρωμοσωμάτων, μεταβολικά και σηματοδοτικά μονοπάτια, πληροφορίες σχετικές με πρωτεΐνες καθώς και δημοσιεύσεις. Η στατιστική ενότητα προτείνει και χρησιμοποιεί στατιστικούς ελέγχους ώστε να υποδείξει σημαντικές περιοχές εντός ενός συνόλου γονιδίων, που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Η τρέχουσα έκδοση του WebGestalt υποστηρίζει 12 οργανισμούς και 342 αναγνωριστικά γονιδίων από διάφορες βάσεις δεδομένων και τεχνολογικές πλατφόρμες. Με αυτό τον τρόπο καλύπτονται λειτουργικές κατηγορίες σε διάφορες βιολογικές περιοχές όπως γονιδιακές οντολογίες, μονοπάτια, δίκτυα, συσχέτιση γονιδίων με φαινοτύπους, ασθένειες και φάρμακα καθώς και θέσεις χρωμοσωμάτων, οδηγώντας σε 155175 στο σύνολο λειτουργικές κατηγορίες. Επιπλέον χαρακτηριστικά του συστήματος αποτελούν οι χάρτες μονοπατιών και η ιεραρχική οπτικοποίηση δικτύων και οντολογιών φαινοτύπων [125].

Στην παρούσα εργασία από τα 105 γόνidia που συγκεντρώθηκαν, τα 81 γόνidia βρέθηκαν να συμμετέχουν σε βιολογικά μονοπάτια που σχετίζονται με τον καρκίνο τόσο διακριτά, όσο και αλληλεξαρτώμενα. Η κατανομή των γονιδίων στα επιμέρους μονοπάτια απεικονίζεται στην εικόνα 5.3.



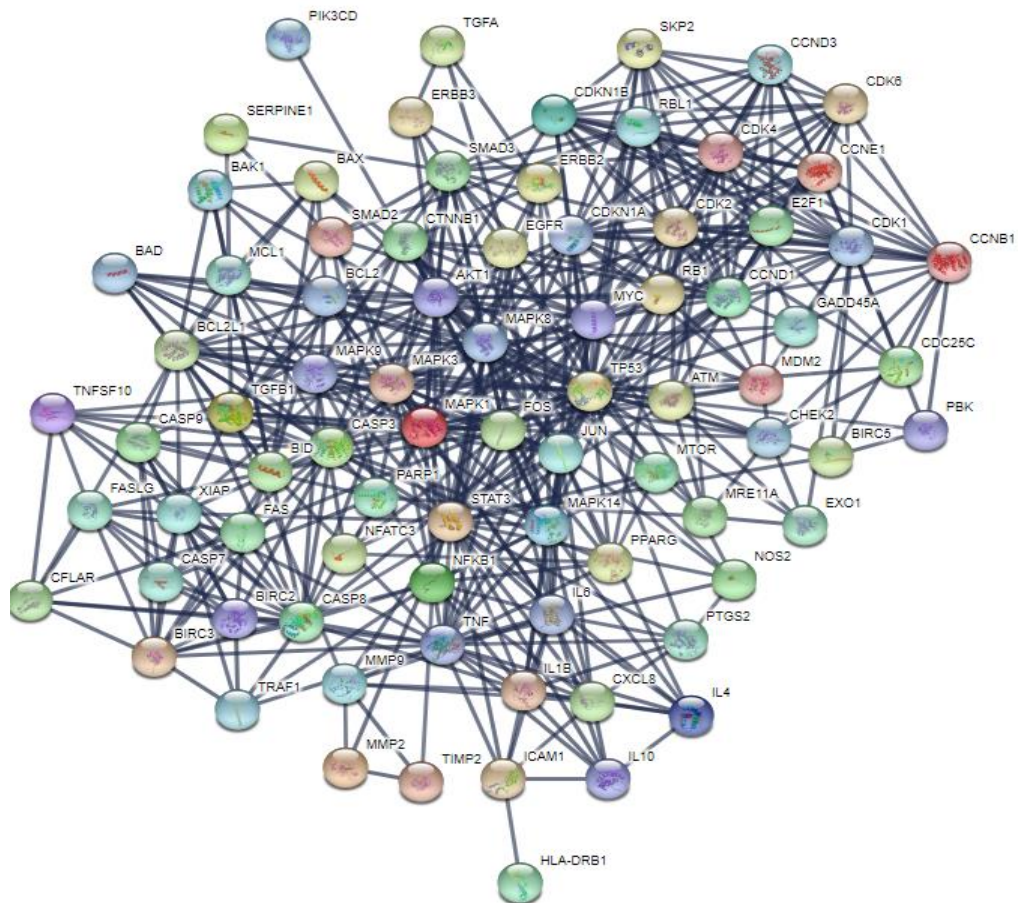


**Εικόνα 5.3** Υπερεκπροσώπηση / εμπλουτισμός βιολογικών μονοπατιών στο σύνολο γονιδίων-στόχων που σχετίζονται με τον καρκίνο.

## 5.9 Αποικόνιση Βιολογικών δικτύων (STRING)

Οι πρωτεΐνες και οι λειτουργικές τους αλληλεπιδράσεις αποτελούν τη ραχοκοκαλιά του κυτταρικού μηχανισμού. Απαιτείται να εξεταστεί το δίκτυο σύνδεσης τους, για την πλήρη κατανόηση των βιολογικών φαινομένων, όμως οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις ενώσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης είναι ελλιπείς και εμφανίζουν ποικίλα επίπεδα λεπτομερούς σχολιασμού και αξιοπιστίας. Η βάση δεδομένων STRING στοχεύει στη συλλογή, βαθμολόγηση και ενσωμάτωση όλων των διαθέσιμων πηγών πληροφοριών αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης και στην συμπλήρωσή τους με υπολογιστικές προβλέψεις. Στόχος του είναι η επίτευξη ενός συνολικού και αντικειμενικού παγκόσμιου δικτύου, το οποίο περιλαμβάνει άμεσες (φυσικές) και έμμεσες (λειτουργικές) αλληλεπιδράσεις [126].

Οι συσχετισμοί μεταξύ των γονιδίων στόχων/προϊόντων διερευνήθηκαν μέσω της STRING v11, μιας βάσης δεδομένων των πειραματικά επαληθευμένων και προβλεπόμενων συσχετίσεων μεταξύ των γονιδίων/πρωτεϊνών που συλλέχθηκαν από διάφορες πηγές.



**Εικόνα 5.4** Βιολογικό δίκτυο των διαφορετικά εκφρασμένων γονιδίων-στόχων όπως προέκυψαν από το σύνολο των δεδομένων που συλλέχθηκαν.

Τα 81 γονίδια-στόχοι φαίνεται να είναι αρκετά διασυνδεδεμένα εντός του λειτουργικού δικτύου (εικόνα 5.4.). Το παραγόμενο δίκτυο είναι αρκετά πυκνό, που υποδηλώνει στενή συσχέτιση μεταξύ των γονιδίων/πρωτεϊνών, είτε φυσική είτε λειτουργική.

# Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>

## ***Η εφαρμογή NATURAL PRODUCTS***

Για την υλοποίηση της εφαρμογής natural product χρησιμοποιήθηκε το ολοκληρωμένο περιβάλλον ανάπτυξης εφαρμογών Microsoft Visual Studio 2019. Συγκεκριμένα επιλέχθηκε και δημιουργήθηκε ένα Windows Form Application.Net (C#).

### **6.1 Εργαλεία υλοποίησης της εφαρμογής**

#### ***6.1.1 Microsoft Visual Studio***

Το Visual Studio είναι ένα ολοκληρωμένο περιβάλλον ανάπτυξης διαδικτυακών, desktop εφαρμογών και υπηρεσιών διαδικτύου. Η χρήση του Visual Studio έχει αυξήσει την παραγωγικότητα, διότι εισάγει μια νέα διαδικασία ανάπτυξης προγραμμάτων, τον παραστατικό προγραμματισμό, που αλλάζει τον τρόπο εγγραφής και εκτέλεσης των προγραμμάτων. Το Visual Studio περιλαμβάνει πλήθος εργαλείων για την υποστήριξη της ανάπτυξης εφαρμογών από τα πρώτα στάδια μέχρι και τα τελικά. Περιλαμβάνει έναν επεξεργαστή κώδικα (code editor) με αυτόματη συμπλήρωση (IntelliSense), που επιταχύνει το γράψιμο και ενσωματώνει έναν debugger (αποσφαλματωτή) για τον άμεσο εντοπισμό σφαλμάτων. Άλλα εργαλεία περιλαμβάνουν την σχεδίαση παραθυρικών εφαρμογών και τη σχεδίαση κλάσεων και βάσεων δεδομένων, ενώ μπορεί να επεκταθεί με τα διάφορα επιπρόσθετα εργαλεία που κυκλοφορούν από τη Microsoft ή τρίτους παρόχους. Οι ενσωματωμένες γλώσσες προγραμματισμού του Visual Studio είναι οι Visual C++, Visual C# και Visual Basic. Επίσης, παρέχεται υποστήριξη και για άλλες γλώσσες όπως τις F#, Python, Ruby οι οποίες εγκαθίστανται ξεχωριστά<sup>5</sup>.

#### ***6.1.2 .NET***

Το .NET είναι ένα πλαίσιο λογισμικού (software framework) που προορίζεται για την πλατφόρμα των Windows. Αποτελείται από μια μεγάλη βιβλιοθήκη κλάσεων και υποστηρίζει μια πλειάδα γλωσσών προγραμματισμού με τη δυνατότητα η μια να μπορεί να χρησιμοποιηθεί από την άλλη. Τα προγράμματα που γράφονται για το

---

<sup>5</sup> <https://visualstudio.microsoft.com>

.NET εκτελούνται σε ένα περιβάλλον εκτέλεσης γνωστό ως Common Language Runtime (CLR), ενός ειδικού λογισμικού, σχεδιασμένου να υποστηρίζει την εκτέλεση προγραμμάτων και την απρόσκοπτη συνεργασία με το λειτουργικό σύστημα. Το CLR περιέχει μια εικονική μηχανή (virtual machine) που διαχειρίζεται την εκτέλεση ενός προγράμματος και παρέχει μια σειρά σημαντικών υπηρεσιών όπως ασφάλεια, διαχείριση μνήμης και διαχείριση εξαιρέσεων. Τα προγράμματα που γράφονται για το .NET χρησιμοποιούν τη βιβλιοθήκη κλάσεων (class library) του .NET, η οποία δίνει πρόσβαση στο περιβάλλον εκτέλεσής του (runtime environment). Βασικές λειτουργίες όπως οι γραφικές διεπαφές χρηστών (Graphical User Interfaces – GUIs), η επικοινωνία με βάσεις δεδομένων, η κρυπτογραφία, η ανάπτυξη web εφαρμογών και οι δικτυακές επικοινωνίες παρέχονται μέσω του Application Programming Interface (API) του .NET και μπορούν να συνδυαστούν με κώδικα από τους προγραμματιστές για τη δημιουργία ολοκληρωμένων εφαρμογών. Όσο ένα πρόγραμμα περιορίζεται στη χρήση της βιβλιοθήκης κλάσεων του .NET, μπορεί να τρέχει οπουδήποτε υπάρχει εγκατεστημένο το περιβάλλον εκτέλεσης του .NET. Η γλώσσα C# είναι μια από τις γλώσσες που υποστηρίζει το .NET [127].

### **6.1.3 Visual C#**

Η C# είναι μια σχετικά νέα αντικειμενοστραφής γλώσσα προγραμματισμού η οποία δημιουργήθηκε από την Microsoft και είναι ειδικά σχεδιασμένη για την ανάπτυξη εφαρμογών στην πλατφόρμα .NET. Δανείζεται πολλά στοιχεία, και έχει παρόμοια σύνταξη, με την C++ και την Java, κάνοντας την εκμάθησή της σχετικά εύκολη [128].

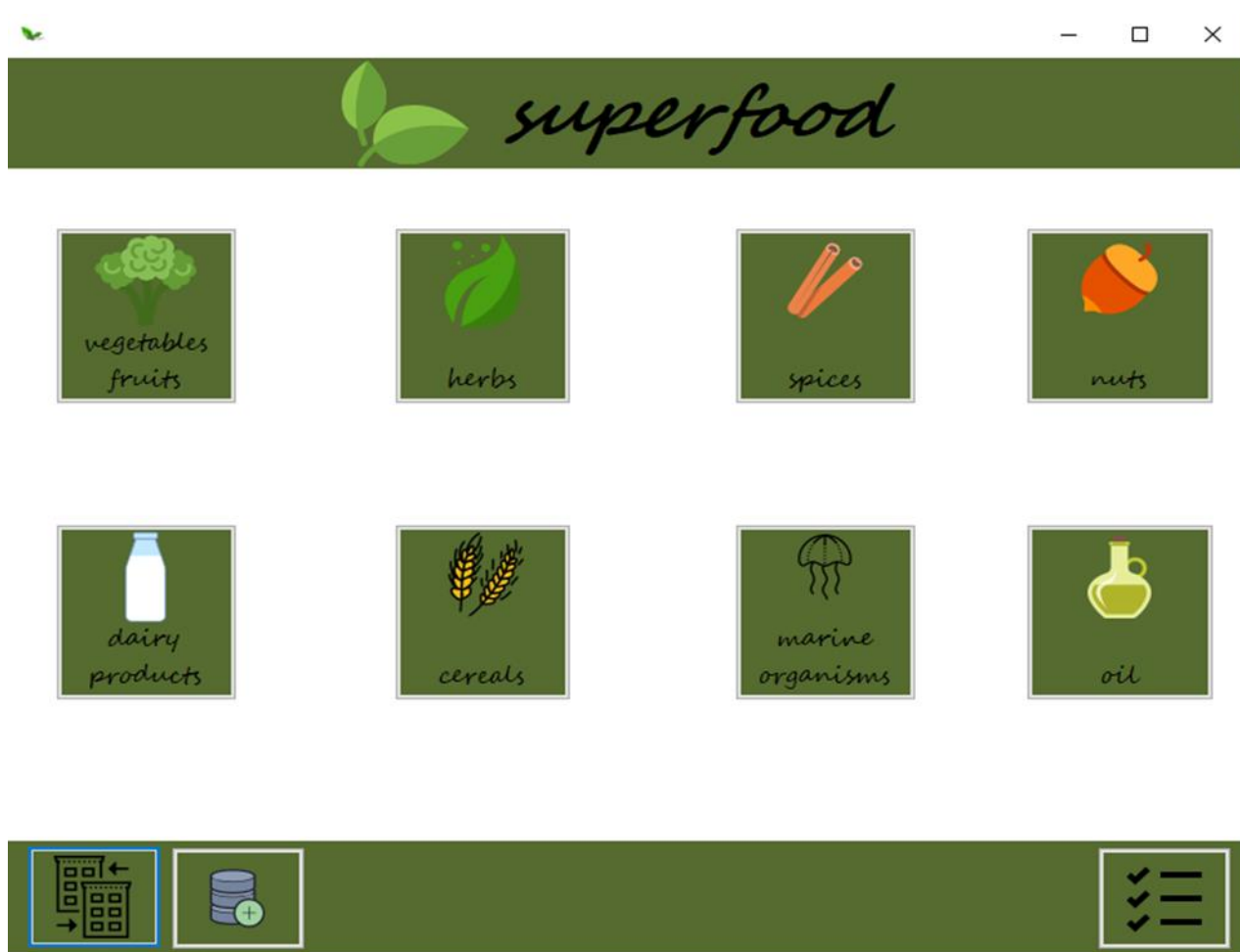
### **6.1.4 Windows Forms Applications**

Τα Windows Forms χρησιμοποιούν ένα σύνολο διαχειριζόμενων βιβλιοθηκών στο πλαίσιο .NET για τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη εφαρμογών γραφικών διεπαφών. Το .NET προσφέρει ένα γραφικό API (Application Programming Interface) για την προβολή δεδομένων και τη διαχείριση των αλληλεπιδράσεων των χρηστών με ευκολότερη ανάπτυξη και καλύτερη ασφάλεια. Το Visual Studio παρέχει τη δυνατότητα δημιουργίας Windows Forms Applications. Οι κύριες δυνατότητες που δίνει στον χρήστη το Visual Studio είναι να αναπτύσσει εφαρμογές σ' ένα εύχρηστο γραφικό περιβάλλον και περισσότερο οικείο προς αυτόν. Παρέχει ευκολίες όπως να βλέπει σε προσομοίωση αυτό που αναπτύσσει, να μπορεί να προσθέσει γραφικά (κουμπιά, κουτί κειμένου, εικόνες κ.α.), σύνδεση με βάση δεδομένων και αντικείμενα ανάλογα με την εφαρμογή που θέλει να αναπτύξει ο προγραμματιστής [128].

## 6.2 Χρήση της εφαρμογής

Η χρήση της εφαρμογής είναι σχετικά εύκολη, έχει σχεδιαστεί ώστε ο χρήστης να μπορεί να ανακαλέσει συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τα φυσικά προϊόντα και την επίδραση τους σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Επίσης δίνεται η δυνατότητα στο χρήστη να κατεβάσει σε αρχείο pdf την πληροφορία που έχει αναζητήσει, καθώς και να εισάγει ή να διαγράψει νέα δεδομένα.

Ανοίγοντας την εφαρμογή στην οθόνη του υπολογιστή εμφανίζεται το παράθυρο της εικόνας 6.1 , για κάθε κατηγορία (class) τροφής μπορούμε να αναζητήσουμε την πληροφορία που έχει καταγραφεί, επιλέγοντας το εικονίδιο που επιθυμούμε.



Εικόνα 6.1 Αρχική οθόνη

Ενδεικτικά επιλέγοντας το εικονίδιο της εικόνας 6.2 εμφανίζεται ένα νέο παράθυρο.



Εικόνα 6.2 Dairy products

	Superfood/Natural product	Active Ingredient	Target Cancer	Cell lines	Target Genes	Status	Link references
▶	Powdered Milk	Lactobacillus spp	Colon cancer	HT-29;HCT116	TNF	down	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm</a>
	Powdered Milk	Lactobacillus spp	Colon cancer	HT-29;HCT116	IL1B	down	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm</a>
	Powdered Milk	Lactobacillus spp	Colon cancer	HT-29;HCT116	FOS	up	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm</a>
	Powdered Milk	Lactobacillus spp	Colon cancer	HT-29;HCT116	JUN	up	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm</a>
	Yogurt/Cheese	Lactobacillus spp	Colon cancer	HT-29	ERBB2	down	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm</a>
	Yogurt/Cheese	Lactobacillus spp	Colon cancer	HT-29	ERBB3	down	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubm</a>

Εικόνα 6.3 Οθόνη αναζήτησης

Στο παράθυρο της εικόνας 6.3 εμφανίζεται ο πίνακας για κάθε κατηγορία τροφής με τις ιδιότητες που έχουμε καταγράψει. Εισάγοντας τη λέξη κλειδί που θέλουμε να αναζητήσουμε στο πεδίο search εμφανίζεται η αντίστοιχη πληροφορία. Όπως παρατηρούμε αν εισάγουμε colon cancer, στο παράθυρο της κατηγορίας dairy products εμφανίζεται κάθε εγγραφή, που αφορά το συγκεκριμένο τύπο καρκίνου.



Εικόνα 6.4 Εξαγωγή

Με την επιλογή της εικόνας 6.4 πραγματοποιείται η εξαγωγή της αναζητούμενης πληροφορίας σε αρχείο pdf.



Εικόνα 6.5 Τροποποίηση

Επιλέγοντας το εικονίδιο της εικόνας 6.5 δίνεται στο χρήστη η δυνατότητα της εισαγωγής ή της διαγραφής μιας νέας εγγραφής. Το παράθυρο εισαγωγής έχει το περιβάλλον της εικόνας 6.6, στο οποίο τα απαιτούμενα πεδία αναφέρονται πάνω από το πλαίσιο κειμένου.

The screenshot shows the 'superfood' application interface. On the left, there are several input fields for data entry, each with a label in italics: 'natural product', 'class', 'active ingredient', 'target cancer', 'cell lines', 'target genes', 'status', and 'reference'. On the right, there is a table with the following data:

id	Superfood/Natural product	
1	Momordica charantia (Bitter gourd)	Fatty acids prepared from Bitter
2	Momordica charantia (Bitter gourd)	Fatty acids prepared from Bitter
3	Momordica charantia (Bitter gourd)	Fatty acids prepared from Bitter
4	Momordica charantia (Bitter gourd)	Fatty acids prepared from Bitter
5	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
6	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
7	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
8	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
9	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
10	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
11	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
12	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
13	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
14	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
15	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
16	Allium hirtifolium (Persian shallot)	2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfon
17	Lebanese Daucus carota (Wild carrot)	Wild carrot oil extract
18	Lebanese Daucus carota (Wild carrot)	Wild carrot oil extract
19	Lebanese Daucus carota (Wild carrot)	Wild carrot oil extract

At the bottom of the interface, there are three buttons: a green plus sign, a red minus sign, and a white arrow pointing left.

Εικόνα 6.6 Οθόνη τροποποίησης



Το εικονίδια της εικόνας 6.7 δίνουν το αίτημα για καταχώρηση και διαγραφή αντίστοιχα.



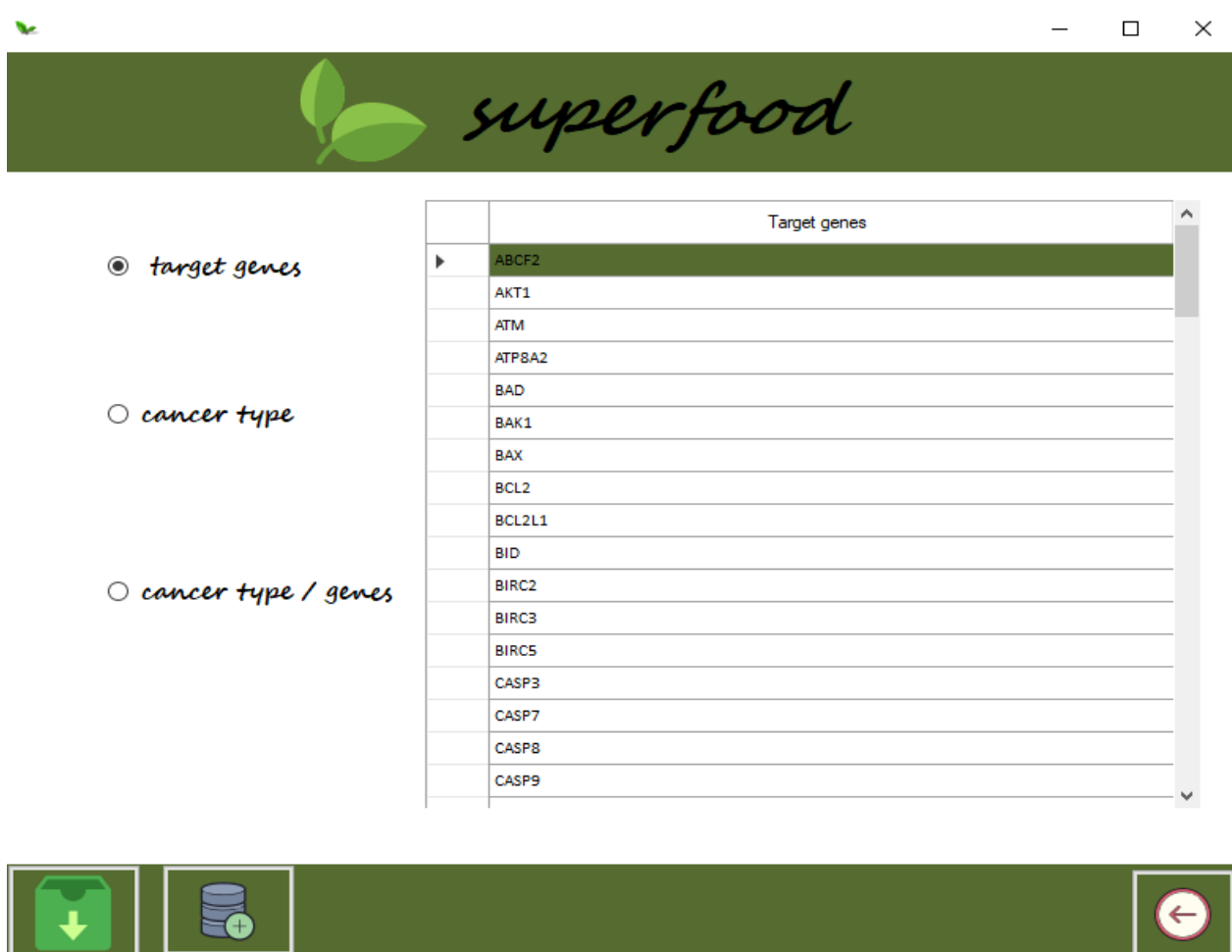
**Εικόνα 6.7** α) Καταχώρηση, β) Διαγραφή, γ) Συγκεκριμένες πληροφορίες

Επιπλέον ο χρήστης έχει τη δυνατότητα να εξάγει συγκεκριμένες πληροφορίες της βάσης δεδομένων, όπως το σύνολο όλων των γονιδίων-στόχων, όλων των τύπων καρκίνου, αλλά και τα γονίδια που εμπλέκονται σε κάθε τύπο καρκίνου. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται επιλέγοντας το εικονίδιο της εικόνας 6.7γ το οποίο δίνει πρόσβαση στο παράθυρο της εικόνας 6.8.



**Εικόνα 6.8** Οθόνη συγκεκριμένων πληροφοριών

Αν για παράδειγμα επιλέξουμε τα target genes, εμφανίζεται η λίστα με όλα τα γονίδια-στόχους, στο παράθυρο της εικόνας 6.9.

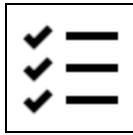


The screenshot shows a web application window titled "superfood" with a green header and a leaf icon. On the left, there are three radio button options: "target genes" (selected), "cancer type", and "cancer type / genes". On the right, a table titled "Target genes" displays a list of gene symbols. The first row, "ABCF2", is highlighted in green. Below the table, there are three icons: a green folder with a downward arrow, a database cylinder with a plus sign, and a red circle with a leftward arrow.

Target genes	
▶	ABCF2
	AKT1
	ATM
	ATP8A2
	BAD
	BAK1
	BAX
	BCL2
	BCL2L1
	BID
	BIRC2
	BIRC3
	BIRC5
	CASP3
	CASP7
	CASP8
	CASP9

Εικόνα 6.9 Οθόνη target genes

Τέλος, μπορεί να πραγματοποιηθεί αναζήτηση σε όλη την καταγεγραμμένη πληροφορία, ανεξαρτήτου κατηγορίας με την επιλογή του εικονιδίου 6.10.



**Εικόνα 6.10** Σύνολο πληροφοριών

## Συζήτηση

Ένας μεγάλος αριθμός φυσικών προϊόντων με εξαιρετικά ισχυρά δραστικά συστατικά, έχει βρεθεί ότι διαθέτει αντικαρκινικές ιδιότητες και ο αριθμός αυτός αυξάνεται εκθετικά. Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζουμε δραστικές ουσίες από φυσικά προϊόντα που παρεμβαίνουν σε διάφορους μοριακούς στόχους και σηματοδοτικά μονοπάτια. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια των κυττάρων που ενεργοποιούνται από τα φυσικά προϊόντα είναι πολυάριθμα και ποικίλα, ανάλογα με την δραστική ουσία. Επιπλέον, η ίδια δραστική ουσία ενεργοποιεί διαφορετικούς μοριακούς στόχους ανάλογα με τους τύπους κυττάρων. Τα κυριότερα σηματοδοτικά μονοπάτια και μοριακοί στόχοι που ενεργοποιούνται από τα φυσικά προϊόντα που συλλέχτηκαν και παραθέτονται αναλυτικά στους πίνακες 4.1 έως 4.8 και στην εικόνα 5.3 είναι :

### **NF-kB**

Ο NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, πυρηνικός παράγοντας-ελαφράς-αλύσου-ενισχυτής ενεργοποιημένων B κυττάρων) είναι μια πρωτεΐνη (μεταγραφικός παράγοντας) που ελέγχει τη μεταγραφή του DNA. Το NF-kB ενεργοποιείται από ελεύθερες ρίζες, φλεγμονώδεις διεγέρτες, κυτοκίνες, καρκινογόνους παράγοντες, προαγωγούς όγκου, ενδοτοξίνες, ακτινοβολία γ, υπεριώδης ακτινοβολία (UV) και ακτίνες Χ. Με την ενεργοποίηση μεταφέρεται στον πυρήνα, όπου επάγει την έκφραση περισσότερων από 200 γονιδίων που έχουν αποδειχθεί ότι καταστέλλουν την απόπτωση και προκαλούν κυτταρικό μετασχηματισμό, πολλαπλασιασμό, εισβολή, μετάσταση, χημειοαντίσταση, και φλεγμονή. Πολλά από τα γονίδια στόχοι που ενεργοποιούνται είναι κρίσιμα για την καθιέρωση των πρώιμων και των όψιμων σταδίων επιθετικών καρκίνων, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης CCND1, πρωτεϊνών καταστολής απόπτωσης (BCL2, BCL2L1) και αυτών που απαιτούνται για μετάσταση και αγγειογένεση (VEGFA) [129, 130].

Ορισμένα φυσικά προϊόντα όπως τα είδη λαχανικών Brassica (indole-3-carbinol) [42], ο κourkouμάς (Cucumin) [92], η κανέλα (2-MCA) [90], η ντομάτα (A-tomatine) [43] έχουν βρεθεί ως ισχυροί αναστολείς του NF-kB. Ο τρόπος με τον οποίο οι δραστικές ουσίες των φυσικών προϊόντων καταστέλλουν την ενεργοποίηση του NF-kB γίνεται όλο και πιο εμφανής. Αυτοί οι αναστολείς μπορούν να μπλοκάρουν οποιοδήποτε από τα στάδια σηματοδότησης του NF-kB όπως τα σήματα που ενεργοποιούν την διαδικασία σηματοδότησης του NF-kB, τη

μετατόπιση του NF-kB στον πυρήνα, τη δέσμευση DNA των διμερών ή τις αλληλεπιδράσεις στο μεταγραφικό μηχανισμό [130] .

Έπομένως, ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους τα διάφορα φυσικά προϊόντα ασκούν τις αντικαρκινικές τους ιδιότητες είναι μέσω της καταστολής της σηματοδότησης του NF-kB.

### **Κυτταρικός κύκλος**

Αρκετές πρωτεΐνες είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν την αλληλουχία των γεγονότων στον κυτταρικό κύκλο. Η απώλεια αυτού του κανονισμού είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα του καρκίνου. Κύριοι διακόπτες ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι οι κυκλίνες και οι εξαρτώμενες από την κυκλίνη κινάσες (CDK). Η CDK1, μια συνιστώσα υπομονάδα εξαρτώμενης από CDK4 και CDK6, είναι ένας παράγοντας που περιορίζει την ταχύτητα στην εξέλιξη των κυττάρων διαμέσου της φάσης του πρώτου διαστήματος (G1) του κυτταρικού κύκλου. Η δυσλειτουργία των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και η υπερέκφραση των παραγόντων κυτταρικού κύκλου που προάγουν την ανάπτυξη όπως οι εξαρτώμενες από κυκλίνη κινάσες σχετίζονται με την ογκογένεση [130]. Η CDK1 έχει δειχθεί ότι υπερεκφράζεται σε πολλούς καρκίνους συμπεριλαμβανομένου του μαστού, του οισοφάγου, του προστάτη κ.α. Αρκετά φυσικά προϊόντα όπως το σκόρδο (NBNMA) [50], το κρεμμύδι (Flavonoid Isoliquiritigenin) [63], το κόκκινο πιπέρι (Capsaicin) [96] έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζοντας προς τα κάτω την έκφραση της CDK1 στο μεταγραφικό και μετα-μεταγραφικό επίπεδο[130].

### **Απόπτωση**

Αρκετές αναφορές που δημοσιεύθηκαν κατά την τελευταία δεκαετία έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του NF-kB προάγει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων ενώ η προς τα κάτω ρύθμιση του NF-kB ευαισθητοποιεί τα κύτταρα στην επαγωγή της απόπτωσης. Η έκφραση αρκετών γονιδίων ρυθμιζόμενων από το NF-kB συμπεριλαμβανομένων των BCL2, BCL2L1, XIAP, TRAF1 και TRAF2 έχει αναφερθεί ότι λειτουργεί κυρίως με αποκλεισμό της οδού απόπτωσης [130] .

Αρκετές δραστικές ουσίες φυσικών προϊόντων είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την ενεργοποίηση του NF-kB, μπορούν επίσης να καταστείλουν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και να ευαισθητοποιήσουν τα κύτταρα στην επαγωγή της απόπτωσης. Ενδεικτικά παραδείγματα είναι η γλυκοπατάτα (Sporamin) [56], η μπανάνα (PIMET) [57], το σαφράν (Crocine) [95].

### **Κυτταρική επιβίωση κινάσης AKT**

Η AKT διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη σηματοδότηση επιβίωσης θηλαστικών κυττάρων και έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιείται σε διάφορους καρκίνους. Η ενεργοποιημένη AKT προάγει την κυτταρική επιβίωση ενεργοποιώντας την οδό σηματοδότησης NF-Kb και αναστέλλοντας την απόπτωση μέσω της απενεργοποίησης αρκετών προ-αποπτοτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων μεταγραφής BAD και CASP9. Αυτή η κινάση έχει επίσης θεωρηθεί ελκυστικός στόχος για πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου [130]. Φυσικά προϊόντα όπως τα άγρια καρότα (Wild carrot oil extract) [40], ο ανανάς (Bromelain) [48], το μαύρο πιπέρι (Piperine) [91] καταστέλλουν την ενεργοποίηση της AKT, υποδεικνύοντας ότι φυσικά προϊόντα που στοχεύουν το μονοπάτι AKT αποτελούν δυνητικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

### **Αγγειογένεση**

Φυσικά προϊόντα των οποίων η δραστική ουσία στοχεύει τους μηχανισμούς της αγγειογένεσης έχουν ταυτοποιηθεί, κυρίως η αλόη (Aloin) [84], το Persian shallot (MPS) [39], ο κουρκουμάς (Cucumin) [93] και το βοδινό γάλα (Lactoferrin) [33] τα οποία καταστέλλουν την έκφραση του γονιδίου VEGFA.

### **Mitogen-activated protein (MAP) kinases**

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού MAP έχει συνδεθεί με τη μεσολαβούμενη από αυξητικό παράγοντα ρύθμιση κυτταρικών συμβάντων όπως πολλαπλασιασμό, γήρανση και απόπτωση. Η ικανότητα της κουρκουμίνης να ρυθμίζει μονοπάτι σηματοδότησης MAPK μπορεί να συμβάλει στην αναστολή της φλεγμονής [130]. Η δραστική ουσία EAAC (Ethyl acetate fraction of Actinidia callosa var. callosa ) [47] καταστέλλει το σηματοδοτικό μονοπάτι MAP αποδεικνύοντας ότι δύναται να λειτουργεί ως αντιμεταστατικός παράγοντας.

### **DNA Damage Response (only ATM dependent)**

Σύμφωνα με τα μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τα φυσικά προϊόντα υπάρχουν ενδείξεις ότι αρκετοί μοριακοί στόχοι ενεργοποιούν την επιδιόρθωση βλαβών του DNA (εικόνα 5.3). Ενδεικτικό είναι το «DNA damage response (only ATM dependent)», που σχετίζεται με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλαβών DNA. Το μονοπάτι αυτό διαθέτει δύο κεντρικά γονιδιακά προϊόντα (την ATM και την p53), που συνδέονται με το πρώτο μονοπάτι απόκρισης βλαβών DNA [131].

Από αυτή τη συζήτηση είναι σαφές ότι πολλές δραστικές ουσίες φυσικών προϊόντων μπορούν να παρεμβαίνουν σε πολλαπλά μονοπάτια σηματοδότησης κυττάρων. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε στη φυσική τους μορφή για την πρόληψη και ίσως στην καθαρή τους μορφή για τη θεραπεία, όπου μπορεί να χρειαστούν μεγάλες δόσεις. Τα περισσότερα σύγχρονα φάρμακα που διατίθενται σήμερα για τη θεραπεία καρκίνων είναι πολύ ακριβά, τοξικά και λιγότερο αποτελεσματικά στη θεραπεία της νόσου. Έτσι, θα πρέπει να διερευνήσουμε λεπτομερέστερα τους παράγοντες που προέρχονται από φυσικές πηγές, που περιγράφονται παραδοσιακά, για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου και των ασθενειών. Απαιτούνται επίσης περισσότερες κλινικές δοκιμές για να επικυρωθεί η χρησιμότητα αυτών των παραγόντων είτε μόναδικά είτε σε συνδυασμό με την υπάρχουσα θεραπεία.

## Παράρτημα Α

### Ο κώδικας της εφαρμογής.

```
using System;
using System.Collections.Generic;
using System.ComponentModel;
using System.Data;
using System.Drawing;
using System.Linq;
using System.Text;
using System.Threading.Tasks;
using System.Windows.Forms;

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form1 : Form
    {
        public Form1()
        {
            InitializeComponent();
        }

        private void Butveg_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            Form F2 = new Form2();
            this.Hide();
            F2.ShowDialog();
        }

        private void Butherb_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            Form F3 = new Form3();
            this.Hide();
            F3.ShowDialog();
        }

        private void Butspice_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            Form F4 = new Form4();
            this.Hide();
            F4.ShowDialog();
        }

        private void Butnut_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            Form F5 = new Form5();
            this.Hide();
            F5.ShowDialog();
        }

        private void Butdairy_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            Form F6 = new Form6();
            this.Hide();
            F6.ShowDialog();
        }
    }
}
```



```

private void Butcereal_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F7 = new Form7();
    this.Hide();
    F7.ShowDialog();
}

private void Butmarine_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F8 = new Form8();
    this.Hide();
    F8.ShowDialog();
}

private void Butoil_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F9 = new Form9();
    this.Hide();
    F9.ShowDialog();
}

private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F10 = new Form10();
    this.Hide();
    F10.ShowDialog();
}

private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F11 = new Form11();
    this.Hide();
    F11.ShowDialog();
}

private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F12 = new Form12();
    this.Hide();
    F12.ShowDialog();
}
}

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form2 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
        SqlCommand cmd;
        System.Data.DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;

        public Form2()
        {
            InitializeComponent();
            DisplayValue();
        }
    }
}

```

```

public void DisplayValue()
{
    con.Open();
    adpt = new SqlDataAdapter(@"SELECT [Superfood/Natural product]
,[Active Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] WHERE
[Class]='Vegetables & Fruits'", con);
    dt = new System.Data.DataTable();
    adpt.Fill(dt);
    dataGridView1.DataSource = dt;
    con.Close();
}

public void SearchData(string search)
{
    con.Open();
    string query = "SELECT [Superfood/Natural product],[Active
Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Class]='Vegetables &
Fruits' and ([Superfood/Natural product] like '%" + search + "%' or[Active
Ingredient] like '%" + search + "%' or [Target cancer] like '%" + search + "%'
or [Target Genes] like '%" + search + "%' or [Status] like '%" + search + "%'
";
    adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
    dt = new System.Data.DataTable();
    adpt.Fill(dt);
    dataGridView1.DataSource = dt;
    con.Close();
}

private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
{
    SearchData(textBox1.Text);
}

private void Form2_Load(object sender, EventArgs e)
{
    // TODO: This line of code loads data into the
'nATURAL_PRODUCTDataSet.DATA' table. You can move, or remove it, as needed.
    this.dATATableAdapter.Fill(this.nATURAL_PRODUCTDataSet.DATA);
}
public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
{
    BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

    //Creating iTextSharp Table from the DataTable data
    PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
    pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
    pdfTable.WidthPercentage = 100;
    pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
    pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

    iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
    foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
    {
        PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
    }
}

```

```

240);
        cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
        pdfTable.AddCell(cell);
    }

    //Adding DataRow
    foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
    {
        foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
        {
            pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));
        }
    }
    var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

    savefiledialoge.FileName = filename;
    savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
    if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
    {
        using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
        {
            Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);

            PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
            pdfdoc.Open();
            pdfdoc.Add(pdfTable);
            pdfdoc.Close();
            stream.Close();

        }
    }

private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
{
    exportgridtopdf(dataGridView1, "test");
}

private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F1 = new Form1();
    this.Hide();
    F1.ShowDialog();
}

private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F11 = new Form11();
    this.Hide();
    F11.ShowDialog();
}
}
}

```

```

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form3 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
        SqlCommand cmd;
        System.Data.DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;
        public Form3()
        {
            InitializeComponent();
            DisplayValue();
        }
        public void DisplayValue()
        {
            con.Open();
            adpt = new SqlDataAdapter(@"SELECT [Superfood/Natural product]
,[Active Ingredient ],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] WHERE
[Class]='Herbs'", con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }

        public void SearchData(string search)
        {
            con.Open();
            string query = "SELECT [Superfood/Natural product] ,[Active
Ingredient ],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Class]='Herbs' and
([Superfood/Natural product] like '%" + search + "%' or[Active Ingredient ]
like '%" + search + "%' or [Target cancer] like '%" + search + "%' or [Target
Genes] like '%" + search + "%' or [Status] like '%" + search + "%') ";
            adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }

        private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
        {
            SearchData(textBox1.Text);
        }

        public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
        {
            BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

            //Creating iTextSharp Table from the DataTable data

```

```

        PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
        pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
        pdfTable.WidthPercentage = 100;
        pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
        pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

        iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
        foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
        {
            PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
            cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);
            pdfTable.AddCell(cell);
        }

        //Adding DataRow
        foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
        {
            foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
            {
                pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));
            }
        }
        var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

        savefiledialoge.FileName = filename;
        savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
        if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
        {
            using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
            {
                Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);

                PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
                pdfdoc.Open();
                pdfdoc.Add(pdfTable);
                pdfdoc.Close();
                stream.Close();
            }
        }

        private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            exportgridtopdf(dataGridView1, "test");
        }

        private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            Form F1 = new Form1();
            this.Hide();
            F1.ShowDialog();
        }

```

```

    }

    private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F11 = new Form11();
        this.Hide();
        F11.ShowDialog();
    }
}

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form4 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
        SqlCommand cmd;
        System.Data.DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;
        public Form4()
        {
            InitializeComponent();
            DisplayValue();
        }
        public void DisplayValue()
        {
            con.Open();
            adpt = new SqlDataAdapter(@"SELECT [Superfood/Natural product]
,[Active Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] WHERE
[Class]='Spices'", con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }

        public void SearchData(string search)
        {
            con.Open();
            string query = "SELECT [Superfood/Natural product],[Active
Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Class]='Spices' and
([Superfood/Natural product] like '%" + search + "%' or[Active Ingredient]
like '%" + search + "%' or [Target cancer] like '%" + search + "%' or [Target
Genes] like '%" + search + "%' or [Status] like '%" + search + "%') ";
            adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }

        private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
        {
            SearchData(textBox1.Text);
        }
    }
}

```

```

public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
{
    BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

    //Creating iTextSharp Table from the DataTable data
    PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
    pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
    pdfTable.WidthPercentage = 100;
    pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
    pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

    iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
    foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
    {
        PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
        cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);
        pdfTable.AddCell(cell);
    }

    //Adding DataRow
    foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
    {
        foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
        {
            pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));
        }
    }
    var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

    savefiledialoge.FileName = filename;
    savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
    if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
    {
        using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
        {
            Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);
            PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
            pdfdoc.Open();
            pdfdoc.Add(pdfTable);
            pdfdoc.Close();
            stream.Close();
        }
    }
}

private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)

```

```

    {
        exportgridtopdf(dataGridView1, "test");
    }

    private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F1 = new Form1();
        this.Hide();
        F1.ShowDialog();
    }

    private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F11 = new Form11();
        this.Hide();
        F11.ShowDialog();
    }
}

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form5 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
        SqlCommand cmd;
        System.Data.DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;
        public Form5()
        {
            InitializeComponent();
            DisplayValue();
        }
        public void DisplayValue()
        {
            con.Open();
            adpt = new SqlDataAdapter(@"SELECT [Superfood/Natural product]
,[Active Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] WHERE
[Class]='Nuts'", con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }

        public void SearchData(string search)
        {
            con.Open();
            string query = "SELECT [Superfood/Natural product],[Active
Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Class]='Nuts' and
([Superfood/Natural product] like '%" + search + "%' or[Active Ingredient]
like '%" + search + "%' or [Target cancer] like '%" + search + "%' or [Target
Genes] like '%" + search + "%' or [Status] like '%" + search + "%') ";
            adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
        }
    }
}

```



```

        con.Close();
    }
    private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
    {
        SearchData(textBox1.Text);
    }
    public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
    {
        BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

        //Creating iTextSharp Table from the DataTable data
        PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
        pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
        pdfTable.WidthPercentage = 100;
        pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
        pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

        iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
        foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
        {
            PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
            cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);
            pdfTable.AddCell(cell);
        }

        //Adding DataRow
        foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
        {
            foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
            {
                pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));
            }
        }
        var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

        savefiledialoge.FileName = filename;
        savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
        if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
        {
            using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
            {
                Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);

                PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
                pdfdoc.Open();
                pdfdoc.Add(pdfTable);
                pdfdoc.Close();
                stream.Close();
            }
        }
    }
}

```

```

    }

    private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        exportgridtopdf(dataGridView1, "test");
    }

    private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F1 = new Form1();
        this.Hide();
        F1.ShowDialog();
    }

    private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F11 = new Form11();
        this.Hide();
        F11.ShowDialog();
    }
}

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form6 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
        SqlCommand cmd;
        System.Data.DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;
        public Form6()
        {
            InitializeComponent();
            DisplayValue();
        }
        public void DisplayValue()
        {
            con.Open();
            adpt = new SqlDataAdapter(@"SELECT [Superfood/Natural product]
,[Active Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] WHERE
[Class]='Dairy Products'", con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }

        public void SearchData(string search)
        {
            con.Open();
            string query = "SELECT [Superfood/Natural product] ,[Active
Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Class]='Dairy
Products' and ([Superfood/Natural product] like '%" + search + "%' or[Active
Ingredient] like '%" + search + "%' or [Target cancer] like '%" + search + '%"

```

```

or [Target Genes] like '%" + search + "%' or [Status] like '%" + search + "%'
";
    adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
    dt = new System.Data.DataTable();
    adpt.Fill(dt);
    dataGridView1.DataSource = dt;
    con.Close();
}

private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
{
    SearchData(textBox1.Text);
}
public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
{
    BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

    //Creating iTextSharp Table from the DataTable data
    PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
    pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
    pdfTable.WidthPercentage = 100;
    pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
    pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

    iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
    foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
    {
        PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
        cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);
        pdfTable.AddCell(cell);
    }

    //Adding DataRow
    foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
    {
        foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
        {
            pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));
        }
    }
    var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

    savefiledialoge.FileName = filename;
    savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
    if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
    {
        using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
        {
            Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);

            PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
            pdfdoc.Open();
            pdfdoc.Add(pdfTable);

```

```

        pdfdoc.Close();
        stream.Close();

    }

}

private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
{
    exportgridtopdf(dataGridView1, "test");
}

private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F1 = new Form1();
    this.Hide();
    F1.ShowDialog();
}

private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F11 = new Form11();
    this.Hide();
    F11.ShowDialog();
}
}

;

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form7 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
        SqlCommand cmd;
        System.Data.DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;
        public Form7()
        {
            InitializeComponent();
            DisplayValue();
        }
        public void DisplayValue()
        {
            con.Open();
            adpt = new SqlDataAdapter(@"SELECT [Superfood/Natural product]
,[Active Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] WHERE
[Class]='Cereals'", con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }
    }
}

```

```

public void SearchData(string search)
{
    con.Open();
    string query = "SELECT [Superfood/Natural product] ,[Active
Ingredient],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Class]='Cereals' and
([Superfood/Natural product] like '%" + search + "%' or[Active Ingredient]
like '%" + search + "%' or [Target cancer] like '%" + search + "%' or [Target
Genes] like '%" + search + "%' or [Status] like '%" + search + "%') ";
    adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
    dt = new System.Data.DataTable();
    adpt.Fill(dt);
    dataGridView1.DataSource = dt;
    con.Close();
}

private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
{
    SearchData(textBox1.Text);
}
public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
{
    BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

    //Creating iTextSharp Table from the DataTable data
    PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
    pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
    pdfTable.WidthPercentage = 100;
    pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
    pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

    iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
    foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
    {
        PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
        cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);
        pdfTable.AddCell(cell);
    }

    //Adding DataRow
    foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
    {
        foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
        {
            pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));
        }
    }
    var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

    savefiledialoge.FileName = filename;
    savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
    if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
    {

```



```

Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] WHERE
[Class]='Marine organisms'", con);
    dt = new System.Data.DataTable();
    adpt.Fill(dt);
    dataGridView1.DataSource = dt;
    con.Close();
}

public void SearchData(string search)
{
    con.Open();
    string query = "SELECT [Superfood/Natural product] ,[Active
Ingredient ],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Class]='Marine
organisms' and ([Superfood/Natural product] like '%" + search + "%' or[Active
Ingredient ] like '%" + search + "%' or [Target cancer] like '%" + search + "%'
or [Target Genes] like '%" + search + "%' or [Status] like '%" + search + "%'
";
    adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
    dt = new System.Data.DataTable();
    adpt.Fill(dt);
    dataGridView1.DataSource = dt;
    con.Close();
}

private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
{
    SearchData(textBox1.Text);
}

public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
{
    BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

    //Creating iTextSharp Table from the DataTable data
    PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
    pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
    pdfTable.WidthPercentage = 100;
    pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
    pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

    iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
    foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
    {
        PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
        cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);
        pdfTable.AddCell(cell);
    }

    //Adding DataRow
    foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
    {
        foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
        {
            pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));

```

```

    }
}
var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

savefiledialoge.FileName = filename;
savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
{
    using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
    {
        Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);

        PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
        pdfdoc.Open();
        pdfdoc.Add(pdfTable);
        pdfdoc.Close();
        stream.Close();

    }
}

}

private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
{
    exportgridtopdf(dataGridView1, "test");
}

private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F1 = new Form1();
    this.Hide();
    F1.ShowDialog();
}

private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
{
    Form F11 = new Form11();
    this.Hide();
    F11.ShowDialog();
}
}
}
namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form9 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
        SqlCommand cmd;
        System.Data.DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;
        public Form9()
        {
            InitializeComponent();

```



```

        DisplayValue();
    }
    public void DisplayValue()
    {
        con.Open();
        adpt = new SqlDataAdapter(@"SELECT [Superfood/Natural product]
,[Active Ingredient ],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] WHERE
[Class]='Oil'", con);
        dt = new System.Data.DataTable();
        adpt.Fill(dt);
        dataGridView1.DataSource = dt;
        con.Close();
    }

    public void SearchData(string search)
    {
        con.Open();
        string query = "SELECT [Superfood/Natural product] ,[Active
Ingredient ],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Class]='Oil' and
([Superfood/Natural product] like '%" + search + "%' or[Active Ingredient ]
like '%" + search + "%' or [Target cancer] like '%" + search + "%' or [Target
Genes] like '%" + search + "%' or [Status] like '%" + search + "%') ";
        adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
        dt = new System.Data.DataTable();
        adpt.Fill(dt);
        dataGridView1.DataSource = dt;
        con.Close();
    }

    private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
    {
        SearchData(textBox1.Text);
    }

    public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
    {
        BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

        //Creating iTextSharp Table from the DataTable data
        PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
        pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
        pdfTable.WidthPercentage = 100;
        pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
        pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

        iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
        foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
        {
            PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
            cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);

            pdfTable.AddCell(cell);
        }
    }

```

```

        //Adding DataRow
        foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
        {
            foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
            {

                pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));

            }
        }
        var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

        savefiledialoge.FileName = filename;
        savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
        if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
        {
            using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
            {
                Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);

                PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
                pdfdoc.Open();
                pdfdoc.Add(pdfTable);
                pdfdoc.Close();
                stream.Close();

            }

        }

        private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            exportgridtopdf(dataGridView1, "test");
        }

        private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            Form F1 = new Form1();
            this.Hide();
            F1.ShowDialog();
        }

        private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            Form F11 = new Form11();
            this.Hide();
            F11.ShowDialog();
        }
    }
}

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form10 : Form
    {

```

```

SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
SqlCommand cmd;
System.Data.DataTable dt;
SqlDataAdapter adpt;
public Form10()
{
    InitializeComponent();
    DisplayValue();
}
public void DisplayValue()
{
    con.Open();
    adpt = new SqlDataAdapter(@"SELECT [Superfood/Natural product]
,[Active Ingredient],[Class],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references]FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] ", con);
    dt = new System.Data.DataTable();
    adpt.Fill(dt);
    dataGridView1.DataSource = dt;
    con.Close();
}

public void SearchData(string search)
{
    con.Open();
    string query = "SELECT [Superfood/Natural product],[Active
Ingredient],[Class],[Target Cancer],[Cell lines],[Target Genes],[Status],[Link
references] FROM [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where [Superfood/Natural
product] like '%" + search + "%' or[Active Ingredient] like '%" + search + "%'
or [Target cancer] like '%" + search + "%' or [Target Genes] like '%" + search
+ "%' or [Status] like '%" + search + "%' ";
    adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
    dt = new System.Data.DataTable();
    adpt.Fill(dt);
    dataGridView1.DataSource = dt;
    con.Close();
}

private void TextBox1_TextChanged(object sender, EventArgs e)
{
    SearchData(textBox1.Text);
}
public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
{
    BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

    //Creating iTextSharp Table from the DataTable data
    PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
    pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
    pdfTable.WidthPercentage = 100;
    pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
    pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

    iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
    foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
    {

```

```

        PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
        cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);
        pdfTable.AddCell(cell);
    }

    //Adding DataRow
    foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
    {
        foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
        {
            pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));
        }
    }
    var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

    savefiledialoge.FileName = filename;
    savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
    if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
    {
        using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
        {
            Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);

            PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
            pdfdoc.Open();
            pdfdoc.Add(pdfTable);
            pdfdoc.Close();
            stream.Close();

        }
    }

    private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        exportgridtopdf(dataGridView1, "superfood");
    }

    private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F1 = new Form1();
        this.Hide();
        F1.ShowDialog();
    }

    private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F11 = new Form11();
        this.Hide();
        F11.ShowDialog();
    }
}
}

```

```

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form11 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=SuperFood;Integrated Security=True");

        SqlCommand cmd;
        DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;

        public Form11()
        {
            InitializeComponent();
            showdata();
        }
        public void showdata()
        {
            adpt = new SqlDataAdapter("select [id] [Superfood/Natural
product],[Active Ingredient],[Class],[Target Cancer],[Cell lines],[Target
Genes],[Status],[Link references] FROM[NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]", con);
            dt = new DataTable();

            dataGridView1.DataSource = dt;
        }

        public void disp_data()
        {
            con.Open();
            SqlCommand cmd = con.CreateCommand();
            cmd.CommandType = CommandType.Text;
            cmd.CommandText = "select * from [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]";
            cmd.ExecuteNonQuery();
            DataTable dt = new DataTable();
            SqlDataAdapter da = new SqlDataAdapter(cmd);
            da.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }
        private void Form11_Load(object sender, EventArgs e)
        {
            disp_data();
        }

        private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
        {
            con.Open();
            SqlCommand cmd = con.CreateCommand();
            cmd.CommandType = CommandType.Text;
            cmd.CommandText = "insert into [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA]
values('" + textBox2.Text + "',''+textBox3.Text + "',''+textBox4.Text +
 "',''+textBox5.Text+' ',''+textBox6.Text+ "',''+textBox7.Text+
 "',''+textBox8.Text+ "',''+textBox9.Text+'')";
            cmd.ExecuteNonQuery();
            con.Close();
            disp_data();
            MessageBox.Show("record inserted successfully");
        }
    }
}

```

```

    }

    private void Button2_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        con.Open();
        SqlCommand cmd = con.CreateCommand();
        cmd.CommandType = CommandType.Text;
        cmd.CommandText = "delete from [NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] where
[Superfood/Natural product]='" + textBox2.Text + "' and [Active Ingredient]='"
+ textBox3.Text + "' and [Class]='" + textBox4.Text + "' and [Target Cancer]='"
+ textBox5.Text + "' and [Cell lines]='" + textBox6.Text + "' and [Target
Genes]='" + textBox7.Text + "' and [Status]='" + textBox8.Text + "' and [Link
references]='" + textBox9.Text + "' ";
        cmd.ExecuteNonQuery();
        con.Close();
        disp_data();
        MessageBox.Show("record deleted successfully");
    }

    private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F1 = new Form1();
        this.Hide();
        F1.ShowDialog();
    }
}

namespace NATURAL_PRODUCTS
{
    public partial class Form12 : Form
    {
        SqlConnection con = new SqlConnection(@"Data Source=DESKTOP-
2RN8EMB;Initial Catalog=NATURAL PRODUCT;Integrated Security=True");
        SqlCommand cmd;
        System.Data.DataTable dt;
        SqlDataAdapter adpt;
        public Form12()
        {
            InitializeComponent();
        }

        private void RadioButton1_CheckedChanged(object sender, EventArgs e)
        {
            con.Open();
            string query = "SELECT DISTINCT [Target genes] FROM [NATURAL
PRODUCT].[dbo].[DATA]";
            adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
            dt = new System.Data.DataTable();
            adpt.Fill(dt);
            dataGridView1.DataSource = dt;
            con.Close();
        }

        public void exportgridtopdf(DataGridView dt, string filename)
        {
            BaseFont bf = BaseFont.CreateFont(BaseFont.TIMES_ROMAN,
BaseFont.CP1250, BaseFont.EMBEDDED);

```

```

        PdfPTable pdfTable = new PdfPTable(dt.ColumnCount);
        pdfTable.DefaultCell.Padding = 3;
        pdfTable.WidthPercentage = 100;
        pdfTable.HorizontalAlignment = Element.ALIGN_LEFT;
        pdfTable.DefaultCell.BorderWidth = 1;

        iTextSharp.text.Font text = new iTextSharp.text.Font(bf, 10,
iTextSharp.text.Font.NORMAL);
        foreach (DataGridViewColumn column in dt.Columns)
        {
            PdfPCell cell = new PdfPCell(new Phrase(column.HeaderText));
            cell.BackgroundColor = new iTextSharp.text.BaseColor(240, 240,
240);
            pdfTable.AddCell(cell);
        }

        //Adding DataRow
        foreach (DataGridViewRow row in dt.Rows)
        {
            foreach (DataGridViewCell cell in row.Cells)
            {
                pdfTable.AddCell(new Phrase(cell.Value.ToString(), text));
            }
        }
        var savefiledialoge = new SaveFileDialog();

        savefiledialoge.FileName = filename;
        savefiledialoge.DefaultExt = ".pdf";
        if (savefiledialoge.ShowDialog() == DialogResult.OK)
        {
            using (FileStream stream = new
FileStream(savefiledialoge.FileName, FileMode.Create))
            {
                Document pdfdoc = new Document(PageSize.A4, 10f, 10f, 10f,
0f);
                PdfWriter.GetInstance(pdfdoc, stream);
                pdfdoc.Open();
                pdfdoc.Add(pdfTable);
                pdfdoc.Close();
                stream.Close();
            }
        }

    }

    private void Button1_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        exportgridtopdf(dataGridView1, "test");
    }

    private void RadioButton2_CheckedChanged(object sender, EventArgs e)
    {
        con.Open();
    }

```

```

        string query = "SELECT DISTINCT [Target Cancer] FROM [NATURAL
PRODUCT].[dbo].[DATA]";
        adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
        dt = new System.Data.DataTable();
        adpt.Fill(dt);
        dataGridView1.DataSource = dt;
        con.Close();
    }

    private void RadioButton3_CheckedChanged(object sender, EventArgs e)
    {
        con.Open();
        string query = "SELECT DISTINCT [Target Cancer],[Target genes] FROM
[NATURAL PRODUCT].[dbo].[DATA] ";
        adpt = new SqlDataAdapter(query, con);
        dt = new System.Data.DataTable();
        adpt.Fill(dt);
        dataGridView1.DataSource = dt;
        con.Close();
    }

    private void Button3_Click(object sender, EventArgs e)
    {
        Form F1 = new Form1();
        this.Hide();
        F1.ShowDialog();
    }
}
}
}

```



## Παράρτημα Β

Επίσημη ονομασία γονιδίων βάσει HGNC.

ABCF2	ATP Binding Cassette Subfamily F Member 2
AKT1	AKT Serine/Threonine Kinase 1
ATM	ATM Serine/Threonine Kinase
ATP8A2	ATPase Phospholipid Transporting 8A2
BAD	BCL2 Associated Agonist Of Cell Death
BAK1	BCL2 Antagonist/Killer 1
BAX	BCL2 Associated X, Apoptosis Regulator
BCL2	BCL2, Apoptosis Regulator
BCL2L1	BCL2 Like 1
BID	BH3 Interacting Domain Death Agonist
BIRC2	Baculoviral IAP Repeat Containing 2
BIRC3	Baculoviral IAP Repeat Containing 3
BIRC5	Baculoviral IAP repeat containing 5
CASP3	Caspase 3
CASP7	Caspase 7
CASP8	Caspase 8
CASP9	Caspase 9
CCNB1	Cyclin B1
CCND1	Cyclin D1
CCND3	Cyclin D3
CCNE1	Cyclin E1
CDC25C	Cell Division Cycle 25C
CDK1	Cyclin Dependent Kinase 1
CDK2	Cyclin Dependent Kinase 2
CDK4	Cyclin Dependent Kinase 4
CDK6	Cyclin Dependent Kinase 6
CDKN1A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A
CDKN1B	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B
CFLAR	CASP8 And FADD Like Apoptosis Regulator
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CHST5	Carbohydrate Sulfotransferase 5
CHST6	Carbohydrate Sulfotransferase 6
CHST7	Carbohydrate Sulfotransferase 7
CTNNB1	Catenin Beta 1
CXCL8	C-X-C Motif Chemokine Ligand 8
NFATC3	Nuclear Factor Of Activated T Cells 3
E2F1	E2F Transcription Factor 1
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EPHB2	EPH Receptor B2
EPHX1	Epoxide Hydrolase 1
ERBB2	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
ERBB3	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 3

EXO1	Exonuclease 1
FAS	Fas Cell Surface Death Receptor
FASLG	Fas Ligand
FOS	Fos Proto-Oncogene, AP-1 Transcription Factor Subunit
GADD45A	Growth Arrest And DNA Damage Inducible Alpha
GSTP1	Glutathione S-Transferase Pi 1
H2AFX	H2A Histone Family Member X
HLA-DRB1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1
HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase
HRH3	Histamine Receptor H3
HSPA5	Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 5
ICAM1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IL10	Interleukin 10
IL1B	Interleukin 1 Beta
IL4	Interleukin 4
IL6	Interleukin 6
JUN	Jun Proto-Oncogene, AP-1 Transcription Factor Subunit
MAPK1	Mitogen-Activated Protein Kinase 1
MAPK14	Mitogen-Activated Protein Kinase 14
MAPK3	Mitogen-Activated Protein Kinase 3
MAPK8	Mitogen-Activated Protein Kinase 8
MAPK9	Mitogen-Activated Protein Kinase 9
MCL1	MCL1, BCL2 Family Apoptosis Regulator
MDM2	MDM2 Proto-Oncogene
MGST2	Microsomal Glutathione S-Transferase 2
MMP2	Matrix Metalloproteinase 2
MMP9	Matrix Metalloproteinase 9
MRE11	MRE11 Homolog, Double Strand Break Repair Nuclease
MTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase
MYB	MYB Proto-Oncogene, Transcription Factor
MYC	MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor
NFKB1	Nuclear Factor Kappa B Subunit 1
NOS2	Nitric Oxide Synthase 2
PARG	Poly (ADP-Ribose) Glycohydrolase
PARP1	Poly (ADP-Ribose) Polymerase 1
PBK	PDZ Binding Kinase
PDHB	Pyruvate Dehydrogenase E1 Beta Subunit
PIK3CD	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Delta
POLR2A	RNA Polymerase II Subunit A
POLR2C	RNA Polymerase II Subunit C
PPARG	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma
PRDX6	Peroxiredoxin 6
PTGS2	Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2

RB1	RB Transcriptional Corepressor 1
RBL1	RB Transcriptional Corepressor Like 1
ROS1	ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase
SERPINE1	Serpin Family E Member 1
SKP2	S-Phase Kinase Associated Protein 2
SMAD2	SMAD family member 2
SMAD3	SMAD family member 3
SREBF2	Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 2
STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
TGFA	Transforming Growth Factor Alpha
TGFB1	Transforming Growth Factor Beta 1
TIMP1	TIMP Metalloproteinase Inhibitor 1
TIMP2	TIMP Metalloproteinase Inhibitor 2
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNFSF10	TNF Superfamily Member 10
TOP1	DNA Topoisomerase I
TP53	Tumor Protein P53
TRAF1	TNF Receptor Associated Factor 1
VEGFA	Vascular Endothelial Growth Factor A
XIAP	X-Linked Inhibitor Of Apoptosis

## *Παράρτημα Γ*

Acute myeloid leukemia (AML)	Οξεία μυελογενής λευχαιμία
Bladder cancer	Καρκίνος της ουροδόχου κύστης
Breast cancer	Καρκίνος του μαστού
Cervical cancer	Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας
Colon cancer	Καρκίνος του παχέος εντέρου
Colorectal cancer	Καρκίνος του εντέρου
Gastric cancer	Γαστρικός καρκίνος
Glioblastoma	Γλοιοβλάστωμα
Hepatoma	Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα (ή Ηπάτωμα)
Leukemia	Λευχαιμία
Lung cancer	Καρκίνος του πνεύμονα
Lymphoma	Λέμφωμα
Melanoma	Μελάνωμα
Neuroblastoma	Νευροβλάστωμα
Oral cancer	Καρκίνος του στόματος
Pancreatic cancer	Καρκίνος του Παγκρέατος
Prostate cancer	Καρκίνος του προστάτη
Skin cancer	Καρκίνος του δέρματος
Thyroid cancer	Καρκίνος του θυρεοειδούς

## Βιβλιογραφία

1. <http://www.chem.uoa.gr/?cat=39&lang=el>.
2. Καψάλης Α. , Μ.Ι.Ε., Περάκη Β. ,Σαλαμαστράκης Σ, *Βιολογία γενικής παιδείας. Β΄ τάξης γενικού λυκείου*. 2016: Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων.
3. Harvey Lodish, A.B., Paul Matsudaira , Chris A. Kaiser , Monty Krieger , Matthew P. Scott , Lawrence Zipursky , James Darnell, *Molecular Cell Biology Fifth Edition*, ed. F. Edition. 2004.
4. Dennis Bray, K.H., Martin Raff, Peter Walter, Julian Lewis, Alexander Johnson, Keith Roberts, *Essential cell biology*. Second Edition ed. 2003 Garland Science/Taylor & Francis Group.
5. Bruce Alberts, A.J., Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter, *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. 2002, New York: Garland Science.
6. Institute, N.H.G.R. "Biological Pathways". August 27, 2015.
7. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets.pdf>.
8. Reddy, L., B. Odhav, and K.D. Bhoola, *Natural products for cancer prevention: a global perspective*. Pharmacol Ther, 2003. **99**(1): p. 1-13.
9. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. Cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
10. Vander Heiden, M.G., L.C. Cantley, and C.B. Thompson, *Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation*. Science, 2009. **324**(5930): p. 1029-33.
11. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 2011. **144**(5): p. 646-74.
12. Block, K.I., et al., *Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment*. Semin Cancer Biol, 2015. **35 Suppl**: p. S276-S304.
13. Palumbo, M.O., et al., *Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead*. Front Pharmacol, 2013. **4**: p. 57.
14. Nikolaou, M., et al., *The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview*. Clin Exp Metastasis, 2018. **35**(4): p. 309-318.
15. Pavlopoulou, A., et al., *Determinants of resistance to chemotherapy and ionizing radiation in breast cancer stem cells*. Cancer Lett, 2016. **380**(2): p. 485-93.
16. Veeresham, C., *Natural products derived from plants as a source of drugs*. J Adv Pharm Technol Res, 2012. **3**(4): p. 200-1.
17. Mangal, M., et al., *NPACT: Naturally Occurring Plant-based Anti-cancer Compound-Activity-Target database*. Nucleic Acids Res, 2013. **41**(Database issue): p. D1124-9.
18. Dias, D.A., S. Urban, and U. Roessner, *A historical overview of natural products in drug discovery*. Metabolites, 2012. **2**(2): p. 303-36.
19. Fabio Carmona, A.M.S.P., *Herbal medicines: Old and new concepts, truths and misunderstandings*. Revista Brasileira de Farmacognosia, 2013. **23**(2).
20. Cragg, G.M. and D.J. Newman, *Plants as a source of anti-cancer agents*. J Ethnopharmacol, 2005. **100**(1-2): p. 72-9.
21. da Rocha, A.B., R.M. Lopes, and G. Schwartzmann, *Natural products in anticancer therapy*. Curr Opin Pharmacol, 2001. **1**(4): p. 364-9.
22. Bacchetti, T., et al., *Relationship of fruit and vegetable intake to dietary antioxidant capacity and markers of oxidative stress: A sex-related study*. Nutrition, 2019. **61**: p. 164-172.

23. Jurenka, J.S., *Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research*. *Altern Med Rev*, 2009. **14**(2): p. 141-53.
24. Lee, J., et al., *Colors of vegetables and fruits and the risks of colorectal cancer*. *World J Gastroenterol*, 2017. **23**(14): p. 2527-2538.
25. Neveu, V., et al., *Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods*. Database (Oxford), 2010. **2010**: p. bap024.
26. Jiang, T.A., *Health Benefits of Culinary Herbs and Spices*. *J AOAC Int*, 2019. **102**(2): p. 395-411.
27. Chin, K.Y., *The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis*. *Drug Des Devel Ther*, 2016. **10**: p. 3029-3042.
28. Ros, E., *Health benefits of nut consumption*. *Nutrients*, 2010. **2**(7): p. 652-82.
29. Salas-Salvado, J., et al., *Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases*. *Br J Nutr*, 2006. **96 Suppl 2**: p. S46-51.
30. Ros, E. and J. Mataix, *Fatty acid composition of nuts--implications for cardiovascular health*. *Br J Nutr*, 2006. **96 Suppl 2**: p. S29-35.
31. Blomhoff, R., et al., *Health benefits of nuts: potential role of antioxidants*. *Br J Nutr*, 2006. **96 Suppl 2**: p. S52-60.
32. Segura, R., et al., *Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals*. *Br J Nutr*, 2006. **96 Suppl 2**: p. S36-44.
33. Tung, Y.T., et al., *Bovine lactoferrin inhibits lung cancer growth through suppression of both inflammation and expression of vascular endothelial growth factor*. *J Dairy Sci*, 2013. **96**(4): p. 2095-2106.
34. Faghfoori, Z., et al., *Prophylactic effects of secretion metabolites of dairy lactobacilli through downregulation of ErbB-2 and ErbB-3 genes on colon cancer cells*. *Eur J Cancer Prev*, 2017.
35. Coordinators, N.R., *Database resources of the National Center for Biotechnology Information*. *Nucleic Acids Res*, 2016. **44**(D1): p. D7-19.
36. Federhen, S., *The NCBI Taxonomy database*. *Nucleic Acids Res*, 2012. **40**(Database issue): p. D136-43.
37. Braschi, B., et al., *Genenames.org: the HGNC and VGNC resources in 2019*. *Nucleic Acids Res*, 2019. **47**(D1): p. D786-D792.
38. Yasui, Y., et al., *Bitter melon seed fatty acid rich in 9c,11t,13t-conjugated linolenic acid induces apoptosis and up-regulates the GADD45, p53 and PPARgamma in human colon cancer Caco-2 cells*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005. **73**(2): p. 113-9.
39. Mohammadi-Motlagh, H.R., et al., *2-Methylpyridine-1-ium-1-sulfonate from Allium hirtifolium: An anti-angiogenic compound which inhibits growth of MCF-7 and MDA-MB-231 cells through cell cycle arrest and apoptosis induction*. *Biomed Pharmacother*, 2017. **93**: p. 117-129.
40. Shebaby, W.N., et al., *Wild carrot pentane-based fractions suppress proliferation of human HaCaT keratinocytes and protect against chemically-induced skin cancer*. *BMC Complement Altern Med*, 2017. **17**(1): p. 36.
41. Lee, Y.R., et al., *The hexane fraction of Naematoloma sublateritium extract suppresses the TNF-alpha-induced metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the JNK and p38 pathways*. *Int J Oncol*, 2014. **45**(3): p. 1284-92.
42. Takada, Y., M. Andreeff, and B.B. Aggarwal, *Indole-3-carbinol suppresses NF-kappaB and IkappaBalpha kinase activation, causing inhibition of expression of NF-kappaB-regulated antiapoptotic and metastatic gene products and enhancement of apoptosis in myeloid and leukemia cells*. *Blood*, 2005. **106**(2): p. 641-9.

43. Lee, S.T., et al., *Alpha-tomatine induces apoptosis and inhibits nuclear factor-kappa B activation on human prostatic adenocarcinoma PC-3 cells*. PLoS One, 2011. **6**(4): p. e18915.
44. Lu, J.N., et al., *Anthocyanins from the Fruit of Vitis Coignetiae Pulliat Inhibit TNF-Augmented Cancer Proliferation, Migration, and Invasion in A549 Cells*. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. **18**(11): p. 2919-2923.
45. Boivin, D., et al., *Inhibition of cancer cell proliferation and suppression of TNF-induced activation of NFkappaB by edible berry juice*. Anticancer Res, 2007. **27**(2): p. 937-48.
46. Hah, Y.S., et al., *Procyanidins from Vitis vinifera seeds induce apoptotic and autophagic cell death via generation of reactive oxygen species in squamous cell carcinoma cells*. Oncol Lett, 2017. **14**(2): p. 1925-1932.
47. Deng, J.S., et al., *Actinidia callosa var. callosa suppresses metastatic potential of human hepatoma cell SK-Hep1 by inhibiting matrix metalloproteinase-2 through PI3K/Akt and MAPK signaling pathways*. Bot Stud, 2018. **59**(1): p. 3.
48. Romano, B., et al., *The chemopreventive action of bromelain, from pineapple stem (Ananas comosus L.), on colon carcinogenesis is related to antiproliferative and proapoptotic effects*. Mol Nutr Food Res, 2014. **58**(3): p. 457-65.
49. Zorofchian Moghadamtousi, S., et al., *Annona muricata leaves induce G(1) cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in human HCT-116 and HT-29 colon cancer cells*. J Ethnopharmacol, 2014. **156**: p. 277-89.
50. Jeong, J.W., et al., *N-benzyl-N-methyldecan-1-amine, a phenylamine derivative isolated from garlic cloves, induces G2/M phase arrest and apoptosis in U937 human leukemia cells*. Oncol Rep, 2014. **32**(1): p. 373-81.
51. Cha, J.H., et al., *Alliin inhibits cell growth and induces apoptosis in U87MG human glioblastoma cells through an ERK-dependent pathway*. Oncol Rep, 2012. **28**(1): p. 41-8.
52. Veeriah, S., et al., *Apple flavonoids inhibit growth of HT29 human colon cancer cells and modulate expression of genes involved in the biotransformation of xenobiotics*. Mol Carcinog, 2006. **45**(3): p. 164-74.
53. Yoon, H. and R.H. Liu, *Effect of selected phytochemicals and apple extracts on NF-kappaB activation in human breast cancer MCF-7 cells*. J Agric Food Chem, 2007. **55**(8): p. 3167-73.
54. Hsu, C.P., et al., *Induction of apoptosis and cell cycle arrest in human colorectal carcinoma by Litchi seed extract*. J Biomed Biotechnol, 2012. **2012**: p. 341479.
55. Bakshi, S., et al., *Unique natural antioxidants (NAOs) and derived purified components inhibit cell cycle progression by downregulation of ppRb and E2F in human PC3 prostate cancer cells*. FEBS Lett, 2004. **573**(1-3): p. 31-7.
56. Qian, C., et al., *Sporamin induces apoptosis and inhibits NF-kappaB activation in human pancreatic cancer cells*. Tumour Biol, 2017. **39**(7): p. 1010428317706917.
57. K, B.A., et al., *Musa paradisiaca inflorescence induces human colon cancer cell death by modulating cascades of transcriptional events*. Food Funct, 2018. **9**(1): p. 511-524.
58. Zhang, B., et al., *Cucurmosin induces apoptosis of BxPC-3 human pancreatic cancer cells via inactivation of the EGFR signaling pathway*. Oncol Rep, 2012. **27**(3): p. 891-7.
59. Deng, Y., et al., *The extract from Punica granatum (pomegranate) peel induces apoptosis and impairs metastasis in prostate cancer cells*. Biomed Pharmacother, 2017. **93**: p. 976-984.
60. Lu, Q.Y., et al., *Inhibition of prostate cancer cell growth by an avocado extract: role of lipid-soluble bioactive substances*. J Nutr Biochem, 2005. **16**(1): p. 23-30.

61. Chen, K.C., et al., *Brain derived metastatic prostate cancer DU-145 cells are effectively inhibited in vitro by guava (Psidium guajava L.) leaf extracts*. *Nutr Cancer*, 2007. **58**(1): p. 93-106.
62. Ohyama, K., et al., *Human gastric signet ring carcinoma (KATO-III) cell apoptosis induced by Vitex agnus-castus fruit extract through intracellular oxidative stress*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005. **37**(7): p. 1496-510.
63. Hsu, Y.L., et al., *Shallot and licorice constituent isoliquiritigenin arrests cell cycle progression and induces apoptosis through the induction of ATM/p53 and initiation of the mitochondrial system in human cervical carcinoma HeLa cells*. *Mol Nutr Food Res*, 2009. **53**(7): p. 826-35.
64. Cheng, Y.L., et al., *Acetone extract of Angelica sinensis inhibits proliferation of human cancer cells via inducing cell cycle arrest and apoptosis*. *Life Sci*, 2004. **75**(13): p. 1579-94.
65. Hong, J.Y., et al., *Growth inhibition of human lung cancer cells via down-regulation of epidermal growth factor receptor signaling by yuanhuadine, a daphnane diterpene from Daphne genkwa*. *J Nat Prod*, 2011. **74**(10): p. 2102-8.
66. Calgarotto, A.K., et al., *Antitumor activities of Quercetin and Green Tea in xenografts of human leukemia HL60 cells*. *Sci Rep*, 2018. **8**(1): p. 3459.
67. Lee, T.K., et al., *Sanguinarine Induces Apoptosis of Human Oral Squamous Cell Carcinoma KB Cells via Inactivation of the PI3K/Akt Signaling Pathway*. *Drug Dev Res*, 2016. **77**(5): p. 227-40.
68. Cha, D.S., et al., *Anti-metastatic properties of the leaves of Eriobotrya japonica*. *Arch Pharm Res*, 2011. **34**(3): p. 425-36.
69. Lee, D.H., et al., *Flavonoids Isolated from Korea Citrus aurantium L. Induce G2/M Phase Arrest and Apoptosis in Human Gastric Cancer AGS Cells*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. **2012**: p. 515901.
70. Lee, S.M., et al., *Induction of G2/M arrest and apoptosis by water extract of Strychni Semen in human gastric carcinoma AGS cells*. *Phytother Res*, 2008. **22**(6): p. 752-8.
71. Xu, M.Y., et al., *Akebia saponin PA induces autophagic and apoptotic cell death in AGS human gastric cancer cells*. *Food Chem Toxicol*, 2013. **59**: p. 703-8.
72. Oh, S.M., et al., *Anticancer potential of an ethanol extract of Asiasari radix against HCT-116 human colon cancer cells in vitro*. *Oncol Lett*, 2013. **5**(1): p. 305-310.
73. Park, B.H., et al., *Antitumor activity of Pulsatilla koreana extract in anaplastic thyroid cancer via apoptosis and anti-angiogenesis*. *Mol Med Rep*, 2013. **7**(1): p. 26-30.
74. Won, H.J., et al., *Induction of apoptosis in human acute leukemia Jurkat T cells by Albizzia julibrissin extract is mediated via mitochondria-dependent caspase-3 activation*. *J Ethnopharmacol*, 2006. **106**(3): p. 383-9.
75. Ye, Q., et al., *Effects of portulacerebroside a on apoptosis of human leukemia HL60 cells and p38/JNK signaling pathway*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015. **8**(11): p. 13968-77.
76. Behbahani, M., *Evaluation of in vitro anticancer activity of Ocimum basilicum, Alhagi maurorum, Calendula officinalis and their parasite Cuscuta campestris*. *PLoS One*, 2014. **9**(12): p. e116049.
77. Kim, D.H., et al., *Carnosic acid inhibits STAT3 signaling and induces apoptosis through generation of ROS in human colon cancer HCT116 cells*. *Mol Carcinog*, 2016. **55**(6): p. 1096-110.
78. Fan, K., et al., *Carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells*. *Anticancer Drugs*, 2015. **26**(8): p. 813-23.
79. Gao, L.L., et al., *Molecular mechanisms of celery seed extract induced apoptosis via s phase cell cycle arrest in the BGC-823 human stomach cancer cell line*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011. **12**(10): p. 2601-6.



80. Tai, Y., et al., *Effect of Polygonatum odoratum extract on human breast cancer MDA-MB-231 cell proliferation and apoptosis*. *Exp Ther Med*, 2016. **12**(4): p. 2681-2687.
81. Narrima, P., et al., *Persea declinata (Bl.) Kosterm Bark Crude Extract Induces Apoptosis in MCF-7 Cells via G0/G1 Cell Cycle Arrest, Bcl-2/Bax/Bcl-xl Signaling Pathways, and ROS Generation*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014. **2014**: p. 248103.
82. Syed, F.Q., et al., *Chloroform fraction of Foeniculum vulgare induced ROS mediated, mitochondria-caspase-dependent apoptotic pathway in MCF-7, human breast cancer cell line*. *J Ethnopharmacol*, 2018. **218**: p. 16-26.
83. Hogan, F.S., et al., *Flavonoid, silibinin, inhibits proliferation and promotes cell-cycle arrest of human colon cancer*. *J Surg Res*, 2007. **143**(1): p. 58-65.
84. Pan, Q., et al., *Inhibition of the angiogenesis and growth of Aloin in human colorectal cancer in vitro and in vivo*. *Cancer Cell Int*, 2013. **13**(1): p. 69.
85. Panza, E., et al., *Lauroside B, a megastigmene glycoside from Laurus nobilis (bay laurel) leaves, induces apoptosis in human melanoma cell lines by inhibiting NF-kappaB activation*. *J Nat Prod*, 2011. **74**(2): p. 228-33.
86. Ji, Y.B. and L. Yu, *In vitro analysis of the role of the mitochondrial apoptosis pathway in CSBE therapy against human gastric cancer*. *Exp Ther Med*, 2015. **10**(6): p. 2403-2409.
87. Yang, J., et al., *Ginsenoside Rh2 inhibiting HCT116 colon cancer cell proliferation through blocking PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase*. *J Ginseng Res*, 2016. **40**(4): p. 400-408.
88. Jo, S., et al., *Korean red ginseng extract induces proliferation to differentiation transition of human acute promyelocytic leukemia cells via MYC-SKP2-CDKN1B axis*. *J Ethnopharmacol*, 2013. **150**(2): p. 700-7.
89. Sutton, K.M., A.L. Greenshields, and D.W. Hoskin, *Thymoquinone, a bioactive component of black caraway seeds, causes G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in triple-negative breast cancer cells with mutant p53*. *Nutr Cancer*, 2014. **66**(3): p. 408-18.
90. Wong, H.Y., et al., *Cinnamomum verum Component 2-Methoxycinnamaldehyde: A Novel Anticancer Agent with Both Anti-Topoisomerase I and II Activities in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells In Vitro and In Vivo*. *Phytother Res*, 2016. **30**(2): p. 331-40.
91. Yaffe, P.B., et al., *Piperine, an alkaloid from black pepper, inhibits growth of human colon cancer cells via G1 arrest and apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress*. *Mol Carcinog*, 2015. **54**(10): p. 1070-85.
92. Li, L., et al., *Nuclear factor-kappaB and IkappaB kinase are constitutively active in human pancreatic cells, and their down-regulation by curcumin (diferuloylmethane) is associated with the suppression of proliferation and the induction of apoptosis*. *Cancer*, 2004. **101**(10): p. 2351-62.
93. Kamat, A.M., G. Sethi, and B.B. Aggarwal, *Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor-kappaB and nuclear factor-kappaB-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells*. *Mol Cancer Ther*, 2007. **6**(3): p. 1022-30.
94. Zhang, L., et al., *Curcumin inhibits metastasis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via down-regulation of the TGF-beta/Smad2/3 signaling pathway*. *Exp Cell Res*, 2016. **341**(2): p. 157-65.
95. D'Alessandro, A.M., et al., *Crocus sativus stigma extract and its major constituent crocin possess significant antiproliferative properties against human prostate cancer*. *Nutr Cancer*, 2013. **65**(6): p. 930-42.

96. Tsou, M.F., et al., *Involvement of Bax, Bcl-2, Ca<sup>2+</sup> and caspase-3 in capsaicin-induced apoptosis of human leukemia HL-60 cells*. *Anticancer Res*, 2006. **26**(3A): p. 1965-71.
97. Sun, Z.L., J.L. Dong, and J. Wu, *Juglanin induces apoptosis and autophagy in human breast cancer progression via ROS/JNK promotion*. *Biomed Pharmacother*, 2017. **85**: p. 303-312.
98. Xu, H.L., et al., *Juglone, from Juglans mandshruica Maxim, inhibits growth and induces apoptosis in human leukemia cell HL-60 through a reactive oxygen species-dependent mechanism*. *Food Chem Toxicol*, 2012. **50**(3-4): p. 590-6.
99. Esposito, T., et al., *Hazelnut (Corylus avellana L.) Shells Extract: Phenolic Composition, Antioxidant Effect and Cytotoxic Activity on Human Cancer Cell Lines*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(2).
100. Seifaddinipour, M., et al., *Cytotoxic Effects and Anti-Angiogenesis Potential of Pistachio (Pistacia vera L.) Hulls against MCF-7 Human Breast Cancer Cells*. *Molecules*, 2018. **23**(1).
101. Park, H.J., et al., *Amygdalin inhibits genes related to cell cycle in SNU-C4 human colon cancer cells*. *World J Gastroenterol*, 2005. **11**(33): p. 5156-61.
102. Lee, H.S., E.J. Kim, and S.H. Kim, *Chestnut extract induces apoptosis in AGS human gastric cancer cells*. *Nutr Res Pract*, 2011. **5**(3): p. 185-91.
103. Chen, L., et al., *Procyanidin from peanut skin induces antiproliferative effect in human prostate carcinoma cells DU145*. *Chem Biol Interact*, 2018. **288**: p. 12-23.
104. Saenglee, S., et al., *Cytotoxic effects of peanut phenolics possessing histone deacetylase inhibitory activity in breast and cervical cancer cell lines*. *Pharmacol Rep*, 2016. **68**(6): p. 1102-1110.
105. Su, W.C., et al., *Mitochondria-Associated Apoptosis in Human Melanoma Cells Induced by Cardanol Monoene from Cashew Nut Shell Liquid*. *J Agric Food Chem*, 2017. **65**(28): p. 5620-5631.
106. Mathivadhani, P., P. Shanthi, and P. Sachdanandam, *Apoptotic effect of Semecarpus anacardium nut extract on T47D breast cancer cell line*. *Cell Biol Int*, 2007. **31**(10): p. 1198-206.
107. Xia, X., et al., *Inhibition of beta-catenin signaling involved in the biological activities of a lignan E2S isolated from Carya cathayensis fruits*. *Planta Med*, 2013. **79**(17): p. 1648-52.
108. Shyu, P.T., G.G. Oyong, and E.C. Cabrera, *Cytotoxicity of probiotics from Philippine commercial dairy products on cancer cells and the effect on expression of cfos and cjun early apoptotic-promoting genes and Interleukin-1 beta and Tumor Necrosis Factor-alpha proinflammatory cytokine genes*. *Biomed Res Int*, 2014. **2014**: p. 491740.
109. Maalouf, K., E. Baydoun, and S. Rizk, *Kefir induces cell-cycle arrest and apoptosis in HTLV-1-negative malignant T-lymphocytes*. *Cancer Manag Res*, 2011. **3**: p. 39-47.
110. Hasson, S.S., et al., *In Vitro Apoptosis Triggering in the BT-474 Human Breast Cancer Cell Line by Lyophilised Camel's Milk*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(15): p. 6651-61.
111. Hui, C., et al., *Anticancer activities of an anthocyanin-rich extract from black rice against breast cancer cells in vitro and in vivo*. *Nutr Cancer*, 2010. **62**(8): p. 1128-36.
112. Hong, M.Y., et al., *Anticancer effects of Chinese red yeast rice versus monacolin K alone on colon cancer cells*. *J Nutr Biochem*, 2008. **19**(7): p. 448-58.
113. Suganyadevi, P., K.M. Saravanakumar, and S. Mohandas, *The antiproliferative activity of 3-deoxyanthocyanins extracted from red sorghum (Sorghum bicolor) bran through P(53)-dependent and Bcl-2 gene expression in breast cancer cell line*. *Life Sci*, 2013. **92**(6-7): p. 379-82.

114. Lu, X., et al., *A polysaccharide fraction of adlay seed (Coixlachryma-jobi L.) induces apoptosis in human non-small cell lung cancer A549 cells*. Biochem Biophys Res Commun, 2013. **430**(2): p. 846-51.
115. Zou, Y. and S.K. Chang, *Effect of black soybean extract on the suppression of the proliferation of human AGS gastric cancer cells via the induction of apoptosis*. J Agric Food Chem, 2011. **59**(9): p. 4597-605.
116. Lee, Y.G., et al., *Peptides from anchovy sauce induce apoptosis in a human lymphoma cell (U937) through the increase of caspase-3 and -8 activities*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **1010**: p. 399-404.
117. Kwak, C.H., et al., *Induction of Apoptosis and Antitumor Activity of Eel Skin Mucus, Containing Lactose-Binding Molecules, on Human Leukemic K562 Cells*. Mar Drugs, 2015. **13**(6): p. 3936-49.
118. Wijesinghe, W.A., et al., *Anticancer activity and mediation of apoptosis in human HL-60 leukaemia cells by edible sea cucumber (Holothuria edulis) extract*. Food Chem, 2013. **139**(1-4): p. 326-31.
119. Notarnicola, M., et al., *Effects of olive oil polyphenols on fatty acid synthase gene expression and activity in human colorectal cancer cells*. Genes Nutr, 2011. **6**(1): p. 63-9.
120. Guesmi, F., et al., *Antiinflammatory and anticancer effects of terpenes from oily fractions of Teucrium alopecurus, blocker of I $\kappa$ B kinase, through downregulation of NF- $\kappa$ B activation, potentiation of apoptosis and suppression of NF- $\kappa$ B-regulated gene expression*. Biomed Pharmacother, 2017. **95**: p. 1876-1885.
121. Σταλίδης Γεώργιος, Κ.Δ., *Διαχείριση Δεδομένων και Επιχειρηματική Ευφυΐα*. 2015: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών.
122. Συμεωνίδης, Π., Γούναρης, Α, *Βάσεις, αποθήκες και εξόρυξη δεδομένων με τον SQL Server*, ed. Σ.Ε.Α. Βιβλιοθηκών. 2015, Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών.
123. Ramez Elmasri, S.B.N., *FUNDAMENTALS OF Database Systems*. SIXTH ed. 2011, Boston: Pearson.
124. A. Silberschatz, H.K.a.S.S., *Database system concepts*. 2011, New York: McGraw Hill.
125. Liao, Y., et al., *WebGestalt 2019: gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs*. Nucleic Acids Res, 2019. **47**(W1): p. W199-W205.
126. Szklarczyk, D., et al., *STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets*. Nucleic Acids Res, 2019. **47**(D1): p. D607-D613.
127. Reid, F., *Network Programming in .NET With C# and Visual Basic .NET*. 2004, Burlington: Elsevier Digital Press.
128. Xie, J.L.a.D., *Programming C# 3.0*. FIFTH ed. 2008, Sebastopol: O'Reilly Media.
129. Aggarwal, B.B., *Nuclear factor- $\kappa$ B: the enemy within*. Cancer Cell, 2004. **6**(3): p. 203-8.
130. Aggarwal, B.B. and S. Shishodia, *Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer*. Biochem Pharmacol, 2006. **71**(10): p. 1397-421.
131. Kitagawa, R. and M.B. Kastan, *The ATM-dependent DNA damage signaling pathway*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2005. **70**: p. 99-109.