



«Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας»

«Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση»

Διπλωματική Εργασία

«Συγκριτική *in silico* ανάλυση βιοενεργών ενώσεων από
διαφορετικούς τύπους ελληνικού μελιού ως δυνητικοί
αντικαρκινικοί παράγοντες»

«Ατζεμόπουλος Αχιλλέας»

Επιβλέπων καθηγητής: Γεωργακίλας Αλέξανδρος

Ηράκλειο, Μαρτιος, 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή/φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Συγκριτική in silico ανάλυση βιοενεργών ενώσεων από
διαφορετικούς τύπους ελληνικού μελιού ως δυνητικοί
αντικαρκινικοί παράγοντες»

«Ατζεμόπουλος Αχιλλέας»

Επιτροπή Επίβλεψης Πτυχιακής / Διπλωματικής Εργασίας

Γεωργακίλας Αλεξάνδρος

Κωνσταντίνος Σταθόπουλος

georgakilas.alexandros@ac.eap.gr

stathopoulos.konstantinos@ac.eap.gr

Ηρακλειο, Μαρτιος, 2026

*«Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, το Γεωργακίλα
Αλεξάνδρο για την καθοδήγηση, την πολύτιμη υποστήριξη και την εμπιστοσύνη που μου
έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της πτυχιακής εργασίας.»*

Περίληψη

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εστιάζει στη συγκριτική υπολογιστική (*in silico*) αξιολόγηση της αντικαρκινικής δυναμικής τριών κομβικών βιοδραστικών ενώσεων του ελληνικού μελιού. Της ταξιφολίνης (taxifolin), του ελλαγικού οξέος (ellagic acid) και της αρμπουτίνης (arbutin). Οι ενώσεις αυτές αποτελούν διακριτούς χημικούς δείκτες για το πευκόμελο, το μέλι ερείκης και το μέλι κουμαριάς αντίστοιχα, αναδεικνύοντας τη βοτανική και γεωγραφική ιδιαιτερότητα της ελληνικής μελισσοκομίας. Δεδομένης της παγκόσμιας επιβάρυνσης από τη νόσο του καρκίνου και της ανάγκης για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις χαμηλής τοξικότητας, η μελέτη αξιοποιεί τις αρχές της Δικτυακής Φαρμακολογίας (Network Pharmacology). Μέσω της εξόρυξης δεδομένων από διεθνείς βάσεις (STITCH, STRING, Enrichr), ταυτοποιήθηκε το φάσμα των πρωτεϊνικών στόχων των τριών ενώσεων και αναλύθηκε το δίκτυο των αλληλεπιδράσεών τους. Η έρευνα επικεντρώθηκε στην αποσαφήνιση των βιοχημικών μηχανισμών και των σηματοδοτικών μονοπατιών (KEGG, GO), όπως ο μεταβολισμός της τυροσίνης, η απόκριση στο οξειδωτικό στρες και η ρύθμιση της φερρόπτωσης. Τα αποτελέσματα της δικτυακής ανάλυσης ανέδειξαν κεντρικούς ρυθμιστικούς κόμβους (hub genes), όπως η πρωτεΐνη GNB1, οι οποίοι γεφυρώνουν τη δράση των ενώσεων με κρίσιμες κυτταρικές λειτουργίες. Η μελέτη καταδεικνύει ότι οι εν λόγω δευτερογενείς μεταβολίτες δρουν συνεργιστικά και πολυστοχευτικά (multi-targeting), επηρεάζοντας τον κυτταρικό κύκλο και την επιβίωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Συμπερασματικά, η εργασία τεκμηριώνει την υψηλή βιολογική αξία του ελληνικού μελιού ως πηγή βιοδραστικών μορίων με δυνητικές χημειοπροστατευτικές ιδιότητες, προσφέροντας μια στέρεη βάση για μελλοντική πειραματική επικύρωση σε *in vitro* και *in vivo* μοντέλα.

Λέξεις – Κλειδιά

Ελληνικό Μέλι, *In silico* analysis, Δικτυακή φαρμακολογία, Βιοδραστικές ενώσεις, Αντικαρκινική ιδιότητα, Μοριακοί στόχοι.

Abstract

The present thesis focuses on the comparative computational (*in silico*) evaluation of the anticancer potential of three pivotal bioactive compounds found in Greek honey: taxifolin, ellagic acid, and arbutin. These compounds serve as distinct chemical markers for pine, heather, and strawberry tree (*arbutus*) honey, respectively, highlighting the botanical and geographical uniqueness of Greek apiculture. Given the global burden of cancer and the imperative need for novel therapeutic approaches with low toxicity, this study employs the principles of Network Pharmacology. Through data mining from international databases (STITCH, STRING, Enrichr), the spectrum of protein targets for these three compounds was identified, and their interaction network was analyzed. The research centered on elucidating the biochemical mechanisms and signaling pathways (KEGG, GO) involved, such as tyrosine metabolism, response to oxidative stress, and the regulation of ferroptosis. The results of the network analysis identified central regulatory nodes (hub genes), such as the GNB1 protein, which bridge the compounds' actions with critical cellular functions. The study demonstrates that these secondary metabolites act synergistically and through a multi-targeting mechanism, influencing the cell cycle and the survival of neoplastic cells. In conclusion, this thesis documents the high biological value of Greek honey as a source of bioactive molecules with potential chemoprotective properties, providing a solid foundation for future experimental validation in *in vitro* and *in vivo* models.

Keywords

Greek honey, *In silico* analysis, Network Pharmacology, Bioactive compounds, Anticancer activity, Molecular Targets.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	vii
1 1. Εισαγωγή	1
1.1 Καρκίνος ως παγκόσμιο πρόβλημα υγείας	1
1.2 Από τα φυσικά προϊόντα στα αντικαρκινικά φάρμακα	3
1.3 Το μέλι: προέλευση και γενικά χαρακτηριστικά	5
1.4 Χημική σύσταση του μελιού	6
1.5 Βιοδραστικές ενώσεις του μελιού	8
1.5.1 Γεωγραφική καταγωγή, κλίμα και βιοδραστικό δυναμικό	10
1.6 Βιολογικές ιδιότητες του μελιού	11
1.6.1 Αντικαρκινικές ιδιότητες του μελιού	12
1.7 Ελληνικές ποικιλίες μελιού και η χημική-βιοδραστική πολυπλοκότητά τους ...	14
1.8 Υπολογιστικές (<i>in silico</i>) προσεγγίσεις	17
1.9 Στόχος της μελέτης	19
2 2. Υλικά και Μέθοδοι	20
2.1 Επιλογή τύπων ελληνικού μελιού	20
2.2 Επιλογή βιοδραστικών ενώσεων	23
2.3 Συλλογή και ταυτοποίηση μοριακών στόχων	26
2.4 Ανάλυση αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης (PPI analysis)	28
2.5 Ανάλυση εμπλουτισμού σηματοδοτικών μονοπατιών	29
2.6 Δικτυακή φαρμακολογία και ανάλυση δικτύων	31
2.7 Βιοπληροφορική και στατιστική επεξεργασία	33
2.8 Συσχέτιση γονιδιακής έκφρασης με νεοπλασματικούς ιστούς	34
3 3. Αποτελέσματα	35
3.1 Μοριακοί στόχοι των βιοδραστικών ενώσεων	35
3.2 Δίκτυα αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	38
3.3 Ανάλυση hub genes	41
3.4 Ανάλυση GO και KEGG μονοπατιών	44
3.5 Βιολογική σημασία των σηματοδοτικών οδών	47
3.6 Συγκριτική αξιολόγηση των τριών ενώσεων	49
4 4. Συζήτηση	52
4.1 Ερμηνεία των ευρημάτων	52
4.2 Αντικαρκινική δυναμική των βιοδραστικών ενώσεων	54
4.3 Περιορισμοί της μελέτης	56
4.4 Μέλλοντικές ερευνητικές προοπτικές	57

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

Ακολουθούν κάποια παραδείγματα:

ΔΕ	Διπλωματική Εργασία
ΕΑΠ	Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο
ΘΕ	Θεματική Ενότητα
ΠΕ	Πτυχιακή Εργασία
ΠΣ	Πρόγραμμα Σπουδών
ΣΥΝ	Συντονιστής/Συντονίστρια

1. Εισαγωγή

1.1 Καρκίνος ως παγκόσμιο πρόβλημα υγείας

Ο καρκίνος συνιστά μια από τις κρισιμότερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμια κλίμακα, αποτελώντας την αιτία για το 13% περίπου των θανάτων διεθνώς, ποσοστό που συγκρίνεται με τις συνολικές απώλειες από το HIV, τη φυματίωση και την ελονοσία μαζί (López-Gómez et al., 2013). Τα στατιστικά δεδομένα αναδεικνύουν μια ανησυχητική αυξητική τάση ενώ το 2018 διαγνώστηκαν 18 εκατομμύρια νέα περιστατικά. Οι προβλέψεις δείχνουν ότι οι ετήσιες διαγνώσεις θα υπερβούν τα 21 εκατομμύρια έως το 2030, φτάνοντας δυνητικά τα 29,4 εκατομμύρια έως το 2040 (Erfannia & Alipour, 2022). Πέρα από την υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, η νόσος επιφέρει δυσβάσταχτο συναισθηματικό, σωματικό και οικονομικό φορτίο στους ασθενείς και τα συστήματα υγείας, υποβαθμίζοντας δραματικά την ποιότητα ζωής.

Παρά τη σοβαρότητά του, πολλοί τύποι καρκίνου θεωρούνται σε μεγάλο βαθμό προλήψιμοι. Με τους τρέχοντες πόρους, το ένα τρίτο των όγκων θα μπορούσε να αποφευχθεί μέσω του ελέγχου τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η κατανάλωση αλκοόλ και συγκεκριμένες λοιμώξεις (López-Gómez et al., 2013). Παράλληλα, ένα επιπλέον τρίτο των ασθενών θα μπορούσε να επιτύχει αυξημένη επιβίωση μέσω της έγκαιρης διάγνωσης. Ωστόσο, η πρόσβαση στη θεραπεία παραμένει άνιση παγκοσμίως, με σημαντικές ελλείψεις σε ογκολογικά φάρμακα και νομικές διεκδικήσεις για την πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες, γεγονός που οξύνει τις υγειονομικές ανισότητες. Σε επίπεδο γενετικής, ο κληρονομικός καρκίνος ευθύνεται για το 5–10% της παγκόσμιας επιβάρυνσης. Συχνά εκδηλώνεται ως πρόωμη έναρξη της νόσου ή οικογενειακή συσσώρευση περιστατικών. Για την αντιμετώπιση αυτής της πολυπλοκότητας και του τεράστιου όγκου δεδομένων που προκύπτει, κρίνεται επιβεβλημένη η χρήση προηγμένων συστημάτων που ενισχύουν τη διαγνωστική ακρίβεια και τη συνεργατική φροντίδα.

Η σχέση διατροφής και καρκίνου είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη και ιδιαίτερα σύνθετη, καθώς εκτιμάται ότι το 30–35% των κακοηθών όγκων συνδέεται άμεσα με τις

διατροφικές συνήθειες (Colditz & Dart, 2023). Η διατροφή αποτελεί αναγνωρισμένο αιτιολογικό παράγοντα για ένα ευρύ φάσμα νεοπλασμάτων, όπως του παχέος εντέρου, του μαστού, του προστάτη και του πεπτικού συστήματος. Η επίδραση αυτή επηρεάζεται σημαντικά από τη γενετική μεταβλητότητα του κάθε ατόμου, γεγονός που αναδεικνύει την αξία της εξατομικευμένης διατροφής στην ογκολογία (Rahman, Chakraborty & Kabir, 2020).

Επιπλέον, οι διατροφικές επιλογές διαμορφώνουν το μικροβίωμα, το οποίο με τη σειρά του επηρεάζει σε έναν βαθμό την ανάπτυξη της νόσου καθώς και την ανταπόκριση στη θεραπεία (Abdeen et al., 2025). Η κατανόηση αυτών των αλληλεπιδράσεων επιτρέπει την ανάπτυξη διατροφικών παρεμβάσεων ακριβείας και την εφαρμογή στρατηγικών δημόσιας υγείας που στοχεύουν στην αποτελεσματική πρόληψη της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο.

1.2 Από τα φυσικά προϊόντα στα αντικαρκινικά φάρμακα

Τα φυσικά προϊόντα αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αντικαρκινικής έρευνας, καθώς υπολογίζεται ότι περίπου το 60% έως 84% των εγκεκριμένων αντικαρκινικών φαρμάκων προέρχεται άμεσα ή έμμεσα από τη φύση (He et al., 2025) (Theofylaktou et al., 2021). Η τεράστια δομική τους ποικιλομορφία και πολυπλοκότητα αποτελούν στοιχεία που τα διαφοροποιούν από τα συνθετικά μόρια παρέχουν μοναδικά χημικά ικρίωματα για την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Κλασικά παραδείγματα αποτελούν η πακλιταξέλη, η βινκριστίνη και η δοξορουβικίνη, οι οποίες αποτελούν χημειοθεραπευτικά φάρμακα πρώτης γραμμής με προέλευση από φυτικές και μικροβιακές πηγές (Lahyaoui et al., 2025). Χημικές κλάσεις όπως τα αλκαλοειδή, τα флаβονοειδή και οι φαινολικές ενώσεις επιδεικνύουν ισχυρή αντικαρκινική δράση μέσω πολλαπλών μηχανισμών, όπως η πρόκληση απόπτωσης, η ρύθμιση της αυτοφαγίας και η αναστολή κρίσιμων σηματοδοτικών μονοπατιών (π.χ. Notch, Wnt, Hedgehog) (He et al., 2025). Πέρα από την άμεση χρήση τους, τα φυσικά προϊόντα χρησιμεύουν ως πρότυπα για τη σύνθεση βελτιωμένων αναλόγων με ενισχυμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και μειωμένη τοξικότητα.

Τα φυσικά προϊόντα κατέχουν διαχρονικά κεντρικό ρόλο στην αντικαρκινική θεραπεία και πρόληψη, αποτελώντας μια ανεξάντλητη πηγή ανακάλυψης φαρμάκων χάρη στη χημική τους ποικιλομορφία και τη χαμηλή τους τοξικότητα. Στην κατηγορία των φυτικών ενώσεων, τα τζινσενοσίδια, τα φλαβονοειδή και οι κουμαρίνες έχουν επιδείξει σημαντική δράση έναντι διαφόρων μορφών καρκίνου (Li et al., 2022) (Ozkur et al., 2022), όπως του ήπατος και του πνεύμονα, ενώ θαλάσσια εκχυλίσματα από φύκη παρουσιάζουν αξιοσημείωτα ανοσολογικά οφέλη. Επιπλέον, ουσίες όπως η κουρκουμίνη και η βερβερίνη εκδηλώνουν πολυεπίπεδη δράση που περιλαμβάνει την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και την πρόληψη των μεταστάσεων (Cui et al., 2025). Παρά τα ενθαρρυντικά προκλινικά δεδομένα, η κλινική τους εφαρμογή στην πρόληψη παραμένει περιορισμένη λόγω ανεπαρκών ενδείξεων από μεγάλες δοκιμές. Ωστόσο, η χρήση τους ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με τη συμβατική χημειοθεραπεία κερδίζει έδαφος, καθώς μπορεί να ενισχύσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και να μειώσει τις παρενέργειες των κλασικών φαρμάκων. Οι κυριότερες προκλήσεις για την πλήρη αξιοποίησή τους αφορούν τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και τη γρήγορη μεταβολική τους αποδόμηση, εμπόδια που η σύγχρονη επιστήμη προσπαθεί να υπερβεί μέσω προηγμένων συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων, όπως τα νανοσωματίδια (Cui et al., 2025). Η περαιτέρω έρευνα και η διεπιστημονική συνεργασία κρίνονται απαραίτητες για την οριστική επικύρωση του θεραπευτικού δυναμικού των φυσικών προϊόντων και την πλήρη ενσωμάτωσή τους στα πρότυπα πρωτόκολλα ογκολογικής φροντίδας.

1.3 Το μέλι, προέλευση και γενικά χαρακτηριστικά

Το μέλι αποτελεί ένα αυθεντικό φυσικό προϊόν που παράγεται από της μέλισσες (*Apis mellifera*) μέσω της συλλογής νέκταρος, εκκριμάτων φυτών ή εκκρίσεων εντόμων, το οποίο στη συνέχεια συμπυκνώνεται και αποθηκεύεται της κηρήθρες (Lee et al., 2024). Ως ένα από τα ελάχιστα φυσικά τρόφιμα που διατίθενται στην αγορά χωρίς να απαιτούν ιδιαίτερη βιομηχανική επεξεργασία, η σύσταση και οι ιδιότητές του επηρεάζονται άμεσα από τη βοτανική και γεωγραφική του προέλευση, καθώς και από περιβαλλοντικούς ή εποχιακούς παράγοντες (Ntakoulas et al., 2025). Λόγω της υψηλής διατροφικής του αξίας,

το μέλι προσφέρει άμεσα διαθέσιμα σάκχαρα, ένζυμα, αμινοξέα, βιταμίνες, μέταλλα και αντιοξειδωτικά. Η αντιοξειδωτική του δράση αποδίδεται κυρίως στα φαινολικά οξέα, τα φλαβονοειδή και σε ένζυμα της η οξειδάση της γλυκόζης και η καταλάση (Ntakoulas et al., 2025).

1.4 Χημική σύσταση του μελιού

Το μέλι αποτελεί ένα ιδιαίτερα σύνθετο φυσικό προϊόν, του οποίου η χημική σύσταση χαρακτηρίζεται από σημαντική ποικιλομορφία και δυναμική ισορροπία μεταξύ μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών. Παρότι χημικά μπορεί να περιγραφεί ως ένα υπερκορεσμένο υδατικό διάλυμα σακχάρων, η πραγματική του πολυπλοκότητα οφείλεται στην παρουσία ενός μεγάλου αριθμού δευτερευόντων βιοδραστικών ενώσεων. Οι ενώσεις αυτές διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στις βιολογικές ιδιότητες του μελιού και ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για τις αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και θεραπευτικές δράσεις που του αποδίδονται. Οι υδατάνθρακες αποτελούν το κυρίαρχο κλάσμα της σύστασης του μελιού, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 77–95% του ξηρού βάρους του (Foucan-Perafide et al., 2026). Η υδατανθρακική αυτή σύσταση αποτελείται κυρίως από τους μονοσακχαρίτες φρουκτόζη και γλυκόζη, οι οποίοι συνήθως απαντώνται σε συγκεντρώσεις περίπου 38–40% και 30–35% αντίστοιχα (Foucan-Perafide et al., 2026), ενώ η συνολική τους παρουσία μπορεί να φθάσει έως και το 85% της συνολικής περιεκτικότητας σε σάκχαρα. Πέραν αυτών, στο μέλι ανιχνεύονται μικρότερες ποσότητες δισακχαριτών, όπως η σακχαρόζη και η μαλτόζη, καθώς και διάφοροι ολιγοσακχαρίτες που σχηματίζονται μέσω ενζυμικών μετασχηματισμών κατά την επεξεργασία του νέκταρος από τις μέλισσες. Το νερό αποτελεί το δεύτερο σημαντικότερο συστατικό του μελιού, με περιεκτικότητα που κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 12% και 23%. Η περιεκτικότητα αυτή επηρεάζει άμεσα φυσικοχημικές ιδιότητες του προϊόντος, όπως το ιξώδες, τη σταθερότητα και την ευαισθησία σε ζυμωτικές διεργασίες.

Παρά το γεγονός ότι τα κύρια συστατικά του μελιού είναι τα σάκχαρα και το νερό, η βιολογική και λειτουργική του αξία αποδίδεται κυρίως στα δευτερεύοντα συστατικά του. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται πρωτεΐνες, ένζυμα, αμινοξέα, οργανικά οξέα,

βιταμίνες, ανόργανα στοιχεία και πολυφαινολικές ενώσεις. Οι πρωτεΐνες βρίσκονται σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις, ωστόσο ένζυμα όπως η ιμπερτάση, η διαστάση και η οξειδάση της γλυκόζης έχουν καθοριστική σημασία για τις βιοχημικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στο μέλι (Tomasini et al., 2012). Ιδιαίτερα η δράση της οξειδάσης της γλυκόζης οδηγεί στον σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου, το οποίο συμβάλλει σημαντικά στις αντιμικροβιακές ιδιότητες του μελιού. Από τα αμινοξέα που απαντώνται στο μέλι, η προλίνη αποτελεί το κυρίαρχο συστατικό, αντιπροσωπεύοντας συχνά το 50–80% του συνολικού αμινοξικού περιεχομένου, και χρησιμοποιείται ως σημαντικός δείκτης ωριμότητας και γνησιότητας του προϊόντος.

Η οξύτητα του μελιού αποτελεί ένα ακόμη χαρακτηριστικό στοιχείο της χημικής του σύστασης, με τιμές pH που συνήθως κυμαίνονται μεταξύ 3,5 και 5,5. Η όξινη αυτή αντίδραση οφείλεται κυρίως στην παρουσία οργανικών οξέων, με κυριότερο το γλυκονικό οξύ, το οποίο παράγεται μέσω της ενζυμικής οξείδωσης της γλυκόζης. Επιπλέον, στο μέλι ανιχνεύονται διάφορα ανόργανα στοιχεία και ιχνοστοιχεία, όπως κάλιο, νάτριο, ασβέστιο και μαγνήσιο, τα οποία συμβάλλουν τόσο στη διατροφική του αξία όσο και στη διαμόρφωση των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών του. Παράλληλα, περιέχονται μικρές ποσότητες βιταμινών, κυρίως του συμπλέγματος Β, όπως θειαμίνη, νιασίνη και πυριδοξίνη, καθώς και βιταμίνη C (Tomasini et al., 2012). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρουσία φαινολικών ενώσεων και φλαβονοειδών, οι οποίες αποτελούν βασικούς παράγοντες της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας του μελιού. Οι ενώσεις αυτές συμβάλλουν σημαντικά στις ευεργετικές επιδράσεις του μελιού στην ανθρώπινη υγεία και αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας στο πλαίσιο της φαρμακολογίας φυσικών προϊόντων. Επιπλέον, στο μέλι ανιχνεύονται διάφορες χρωστικές ουσίες, όπως καροτενοειδή και ανθοκυανίνες, καθώς και πτητικές οργανικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων μονοτερπενίων και αρωματικών παραγώγων του βενζολίου. Οι ενώσεις αυτές συμβάλλουν στο ιδιαίτερο οργανοληπτικό προφίλ του μελιού, επηρεάζοντας το άρωμα, το χρώμα και τη γευστική του ταυτότητα. Η χημική σύσταση του μελιού παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα, η οποία επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων. Η βοτανική προέλευση του νέκταρος αποτελεί τον σημαντικότερο προσδιοριστικό παράγοντα για τη σύσταση των σακχάρων και των φαινολικών ενώσεων,

ενώ γεωγραφικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το έδαφος, το κλίμα και η εποχικότητα, μπορούν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση μετάλλων και τη συνολική χημική σύσταση. Επιπλέον, το είδος της μέλισσας, οι μέθοδοι επεξεργασίας και οι συνθήκες αποθήκευσης είναι δυνατόν να επηρεάσουν την ενζυμική δραστηριότητα και τη σταθερότητα των βιοδραστικών συστατικών. Η πολυπαραγοντική αυτή μεταβλητότητα καθιστά το μέλι ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο φυσικό σύστημα, του οποίου η διεξοδική χημική μελέτη μπορεί να συμβάλει στην κατανόηση των βιολογικών του ιδιοτήτων και στην αξιολόγηση των επιμέρους συστατικών του ως δυνητικών βιοδραστικών, ακόμη και αντικαρκινικών, μορίων.

1.5 Βιοδραστικές ενώσεις του μελιού

Το μέλι αποτελεί μια ιδιαίτερα σύνθετη βιολογική μήτρα, η οποία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα βιοδραστικών ενώσεων με σημαντικές βιολογικές ιδιότητες. Αν και η κύρια σύστασή του αποτελείται από σάκχαρα και νερό, το λειτουργικό και φαρμακολογικό ενδιαφέρον του αποδίδεται κυρίως στα δευτερεύοντα συστατικά του. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται κυρίως φαινολικές ενώσεις, όπως φαινολικά οξέα και φλαβονοειδή, καθώς και άλλες βιοδραστικές ουσίες όπως βιταμίνες, καροτενοειδή, οργανικά οξέα, αμινοξέα και ένζυμα με αντιοξειδωτική δράση (Elamine et al., 2021). Τα μόρια αυτά συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στις αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που έχουν αποδοθεί στο μέλι και αποτελούν το κύριο αντικείμενο ερευνητικού ενδιαφέροντος σε μελέτες που διερευνούν τη βιοδραστικότητα φυσικών προϊόντων (Tomasini et al., 2012). Μεταξύ των σημαντικότερων βιοδραστικών συστατικών του μελιού συγκαταλέγονται τα φαινολικά οξέα και τα φλαβονοειδή, τα οποία αποτελούν βασικούς φυσικούς αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Στα πλέον χαρακτηριστικά φαινολικά οξέα που έχουν ταυτοποιηθεί στο μέλι περιλαμβάνονται το καφεϊκό οξύ, το p-κουμαρικό οξύ και το φερουλικό οξύ, ενώ μεταξύ των φλαβονοειδών απαντώνται ενώσεις όπως η κερσετίνη, η καεμπερόλη, η απιγενίνη και η πινοσεμπρίνη (Elamine et al., 2021). Οι ενώσεις αυτές προέρχονται κυρίως από τον φυτικό νέκταρ και τη γύρη και μεταφέρονται στο μέλι κατά τη διαδικασία συλλογής και επεξεργασίας του νέκταρος από

τις μέλισσες. Πέραν αυτών, στο μέλι έχουν εντοπιστεί και άλλες κατηγορίες βιοδραστικών μορίων, όπως προκυανιδίνες, ανθοκυανίνες, καροτενοειδή, καθώς και αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η καταλάση και η υπεροξειδάση. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την παρουσία κυστιδικού τύπου νανοσωματιδίων φυτικής προέλευσης (plant-derived vesicle-like nanoparticles), τα οποία φαίνεται να συμμετέχουν σε μηχανισμούς κυτταρικής επικοινωνίας και ενδέχεται να συμβάλλουν σε ορισμένες από τις βιολογικές δράσεις του μελιού. Η συγκέντρωση και η ποιοτική σύνθεση των βιοδραστικών αυτών ενώσεων επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τη βοτανική προέλευση του μελιού. Το είδος του φυτού από το οποίο προέρχεται το νέκταρ καθορίζει σε σημαντικό βαθμό το φαινολικό και φλαβονοειδές προφίλ του τελικού προϊόντος, καθώς τα φυτικά δευτερογενή μεταβολικά προϊόντα μεταφέρονται από το νέκταρ και τη γύρη στο μέλι. Για τον λόγο αυτό, διαφορετικοί τύποι μελιού παρουσιάζουν χαρακτηριστικά χημικά «αποτυπώματα». Μονοανθικά μέλια, όπως το μέλι Manuka, καστανιάς ή θυμαριού, εμφανίζουν συχνά υψηλότερες συγκεντρώσεις φαινολικών ενώσεων και αυξημένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα σε σύγκριση με πολυανθικά μέλια. Αντίστοιχα, τα μελιτώματα, τα οποία προέρχονται από εκκρίσεις φυτών ή εντόμων και όχι απευθείας από φυτικό νέκταρ, τείνουν να παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις φαινολικών συστατικών, πρωτεϊνών και ανόργανων στοιχείων, γεγονός που συχνά συνδέεται με ισχυρότερη αντιμικροβιακή και αντιοξειδωτική δράση.

1.5.1 Γεωγραφική Καταγωγή, Κλίμα και Βιοδραστικό Δυναμικό

Εξίσου σημαντικός παράγοντας διαφοροποίησης αποτελεί η γεωγραφική προέλευση του μελιού. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κλίμα, το υψόμετρο, η σύσταση του εδάφους και η τοπική βιοποικιλότητα επηρεάζουν τη χλωρίδα μιας περιοχής και, κατ' επέκταση, τη χημική σύσταση του παραγόμενου μελιού (Liu et al., 2026) (Elamine et al., 2021). Η θερμοκρασία, η υγρασία και οι εποχιακές μεταβολές μπορούν να επηρεάσουν τη βιοσύνθεση των φυτικών δευτερογενών μεταβολιτών, οδηγώντας σε διαφοροποιήσεις στη συγκέντρωση φαινολικών ενώσεων και στη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του προϊόντος. Για τον λόγο αυτό, ακόμη και μέλια της ίδιας βοτανικής προέλευσης μπορεί να

εμφανίζουν σημαντικές διαφορές στο συνολικό φαινολικό περιεχόμενο και στη βιολογική τους δραστηριότητα όταν προέρχονται από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές (Liu et al., 2026). Η αλληλεπίδραση μεταξύ βοτανικής και γεωγραφικής προέλευσης οδηγεί στη δημιουργία ενός μεγάλου αριθμού διαφορετικών τύπων μελιού, καθένας από τους οποίους χαρακτηρίζεται από μοναδικό χημικό και βιοδραστικό προφίλ. Η διαφοροποίηση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία για την αξιολόγηση των πιθανών βιολογικών ιδιοτήτων του μελιού, καθώς η συγκέντρωση συγκεκριμένων ενώσεων μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη φαρμακολογική του δραστηριότητα. Για τον λόγο αυτό, η διερεύνηση της σύστασης των βιοδραστικών συστατικών σε διαφορετικούς τύπους μελιού αποτελεί βασικό αντικείμενο σύγχρονων ερευνητικών προσεγγίσεων, ιδιαίτερα σε μελέτες που στοχεύουν στην αναγνώριση φυσικών μορίων με πιθανές αντικαρκινικές ή άλλες θεραπευτικές ιδιότητες.

1.6 Βιολογικές ιδιότητες του μελιού

Το μέλι αποτελεί ένα φυσικό προϊόν με σημαντικές βιολογικές ιδιότητες, οι οποίες αποδίδονται κυρίως στο πλούσιο περιεχόμενό του σε βιοδραστικές ενώσεις, όπως πολυφαινόλες, φλαβονοειδή, οργανικά οξέα, βιταμίνες και ένζυμα. Η συνεργιστική δράση αυτών των συστατικών προσδίδει στο μέλι ένα πολυπαραγοντικό βιολογικό προφίλ, το οποίο περιλαμβάνει αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Μία από τις σημαντικότερες βιολογικές λειτουργίες του μελιού είναι η αντιοξειδωτική του δράση. Οι φαινολικές ενώσεις και τα φλαβονοειδή που περιέχει έχουν την ικανότητα να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες και να μειώνουν το οξειδωτικό στρες, το οποίο αποτελεί βασικό παράγοντα στην εμφάνιση και εξέλιξη πολλών χρόνιων παθήσεων. Μέσω αυτού του μηχανισμού, το μέλι μπορεί να συμβάλλει στην προστασία βασικών κυτταρικών δομών, όπως των λιπιδίων των μεμβρανών, των πρωτεϊνών και του γενετικού υλικού, από οξειδωτικές βλάβες (González-Montemayor et al., 2019). Παράλληλα, το μέλι παρουσιάζει έντονη αντιμικροβιακή δράση έναντι ενός ευρέος φάσματος μικροοργανισμών. Η δράση αυτή οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων,

όπως η υψηλή ωσμωτικότητα λόγω της μεγάλης συγκέντρωσης σακχάρων, το σχετικά χαμηλό pH και η παρουσία ουσιών όπως για παράδειγμα το υπεροξείδιο του υδρογόνου και διάφορα φαινολικά συστατικά. Επιπλέον, ένζυμα όπως η οξειδάση της γλυκόζης συμβάλλουν στη δημιουργία αντιμικροβιακών παραγόντων, ενισχύοντας περαιτέρω την προστατευτική δράση του μελιού.

Εκτός από τις αντιοξειδωτικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες, το μέλι έχει συσχετιστεί και με ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό και μεταβολικό σύστημα. Μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, να υποστηρίξει τη λειτουργία του ήπατος και να ενισχύσει την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Επιπλέον, η ικανότητά του να προάγει την αναγέννηση των ιστών και να επιταχύνει τη διαδικασία επούλωσης πληγών έχει οδηγήσει στη χρήση του τόσο στην παραδοσιακή όσο και στη σύγχρονη ιατρική πρακτική (González-Montemayor et al., 2019).

1.6.1. Αντικαρκινικές Ιδιότητες του Μελιού

Τα τελευταία χρόνια, αυξανόμενο επιστημονικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη διερεύνηση της πιθανής αντικαρκινικής δράσης του μελιού. Η δράση αυτή σχετίζεται κυρίως με την παρουσία φαινολικών ενώσεων και φλαβονοειδών, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά μοριακά και κυτταρικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην καρκινογένεση. Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το μέλι μπορεί να συμβάλει στην αντικαρκινική προστασία είναι η αντιμεταλλαξιογόνος και αντιοξειδωτική του δράση. Οι βιοδραστικές ενώσεις του περιορίζουν τον σχηματισμό αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και προστατεύουν το DNA από οξειδωτικές βλάβες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μεταλλάξεις και καρκινικό μετασχηματισμό των κυττάρων (Kocyigit et al., 2019). Σε κυτταρικό επίπεδο, έχει παρατηρηθεί ότι το μέλι εμφανίζει κυτταροστατική δράση σε διάφορες καρκινικές κυτταρικές σειρές, όπως του μαστού, του παχέος εντέρου και του προστάτη. Η δράση αυτή είναι συχνά δόσοεξαρτώμενη και σχετίζεται άμεσα με τη συνολική περιεκτικότητα σε φαινολικές ενώσεις. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι ορισμένα συστατικά του μελιού μπορούν να επάγουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης ενζύμων όπως

η κασπάση-3 και της ρύθμισης πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και της κυτταρικής επιβίωσης, όπως η p53 και τα μέλη της οικογένειας Bcl-2 (Nikhat & Fazil, 2022). Επιπλέον, το μέλι φαίνεται να επηρεάζει διεργασίες που σχετίζονται με την εξέλιξη και τη μετάσταση των όγκων. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι μπορεί να αναστέλλει την αγγειογένεση, δηλαδή τον σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον όγκο με θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο, ενώ παράλληλα περιορίζει τη μετανάστευση και την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων. Ορισμένες φαινολικές ενώσεις του μελιού, όπως η κερσετίνη και η χρυσίνη, φαίνεται ότι επηρεάζουν σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια που σχετίζονται με τη φλεγμονή και την κυτταρική επιβίωση, όπως το μονοπάτι του πυρηνικού παράγοντα NF-κΒ (Nikhat & Fazil, 2022). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το μέλι φαίνεται να εμφανίζει σχετική εκλεκτικότητα ως προς την κυτταροτοξική του δράση, επηρεάζοντας σε μεγαλύτερο βαθμό τα καρκινικά κύτταρα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά. Για τον λόγο αυτό διερευνάται η πιθανή χρήση του ως συμπληρωματικού παράγοντα σε αντικαρκινικές θεραπείες. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι μπορεί να ενισχύσει συνεργικά τη δράση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, όπως η 5-φθοριοουρακίλη και η δοξορουβικίνη (Afrin et al. 2018). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των βιοδραστικών συστατικών του μελιού στον ανθρώπινο οργανισμό επηρεάζεται από παράγοντες όπως η πέψη και η βιοδιαθεσιμότητά τους. Συνεπώς, το μέλι θεωρείται σήμερα κυρίως ως συμπληρωματικός διατροφικός παράγοντας με πιθανές αντικαρκινικές ιδιότητες και όχι ως αυτόνομη θεραπευτική προσέγγιση (Al Refaey et al., 2021).

1.7 Ελληνικές ποικιλίες μελιού και η χημική-βιοδραστική πολυπλοκότητα τους

ποικιλότητα

Η ελληνική χλωρίδα χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά υψηλή βιοποικιλότητα, γεγονός που αντανακλάται και στη μεγάλη ποικιλία τύπων μελιού που παράγονται στον ελλαδικό χώρο. Οι διαφορετικές βοτανικές πηγές νέκταρος και μελιτώματος οδηγούν στη δημιουργία μελιών με διακριτά χημικά «αποτυπώματα» και διαφοροποιημένες βιολογικές ιδιότητες.

Μεταξύ των σημαντικότερων ελληνικών ποικιλιών συγκαταλέγονται το θυμαρίσιο μέλι, το πευκόμελο, το μέλι ελάτης, ρεικιού, κουμαριάς και βελανιδιάς, τα οποία παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς τη σύσταση των φαινολικών ενώσεων και τη συνολική βιοδραστικότητά τους. Η βοτανική προέλευση αποτελεί τον κύριο παράγοντα που καθορίζει τη χημική σύσταση του μελιού, καθώς οι δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών μεταφέρονται από το νέκταρ ή τα μελιτώματα στο τελικό προϊόν, επηρεάζοντας τόσο το φαινολικό προφίλ όσο και τις βιολογικές του ιδιότητες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν ορισμένες ελληνικές ποικιλίες μελιού που χαρακτηρίζονται από υψηλή συγκέντρωση βιοδραστικών συστατικών. Το μέλι κουμαριάς, για παράδειγμα, διακρίνεται για την παρουσία χαρακτηριστικών φαινολικών ενώσεων όπως το 2-cis-4-trans αμπισικό οξύ, το οποίο αποτελεί σημαντικό δείκτη της βοτανικής του προέλευσης. Αντίστοιχα, το μέλι ρεικιού εμφανίζει υψηλές συγκεντρώσεις ευδесμικού οξέος, ενώ τα μελιτώματα κωνοφόρων δέντρων, όπως το πεύκο και το έλατο, είναι ιδιαίτερα πλούσια σε πρωτοκατεχονικό οξύ και άλλες φαινολικές ενώσεις που συνδέονται με αυξημένη αντιοξειδωτική δράση. Επιπλέον, σε ορισμένες ελληνικές ποικιλίες έχουν εντοπιστεί σημαντικά φλαβονοειδή, όπως η πινοσεμπρίνη, η χρυσίνη, η καεμπερόλη και η πινομπανξίνη, καθώς και φαινολικά οξέα όπως το καφεϊκό, το βανιλλικό και το p-κουμαρικό οξύ, τα οποία συμβάλλουν στη βιολογική δραστηριότητα του μελιού (Tsiapara et al., 2009).

Από τις ελληνικές ποικιλίες, ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στο πευκόμελο, το οποίο αποτελεί μία από τις πιο χαρακτηριστικές κατηγορίες ελληνικού μελιού και παράγεται κυρίως από μελιτώματα του εντόμου *Marchalina hellenica*. Το πευκόμελο παρουσιάζει αυξημένη περιεκτικότητα σε φαινολικά συστατικά, όπως το πρωτοκατεχονικό οξύ και η ταξιφολίνη, ενώ ταυτόχρονα χαρακτηρίζεται από υψηλή συγκέντρωση ανόργανων στοιχείων και αντιοξειδωτικών ενώσεων. Οι ιδιότητες αυτές συνδέονται με ισχυρή αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, γεγονός που καθιστά το πευκόμελο ένα από τα σημαντικότερα λειτουργικά τρόφιμα της ελληνικής μελισσοκομίας. Αντίστοιχα, το μέλι ρεικιού παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε φαινολικά οξέα και φλαβονοειδή. Το χαρακτηριστικό του φαινολικό προφίλ, στο οποίο κυριαρχεί το ευδесμικό οξύ, έχει συσχετιστεί με αυξημένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα

και σημαντικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το μέλι ρεικιού θεωρείται ένα από τα πιο θρεπτικά ελληνικά μέλια, ενώ η υψηλή συγκέντρωση βιοδραστικών συστατικών το καθιστά αντικείμενο έντονου επιστημονικού ενδιαφέροντος σε μελέτες που εξετάζουν τις πιθανές φαρμακολογικές του εφαρμογές. Παράλληλα, το μέλι κουμαριάς αποτελεί μία ιδιαίτερη κατηγορία ελληνικού μελιού με χαρακτηριστική πικρή γεύση και πλούσιο φαινολικό προφίλ. Η παρουσία ενώσεων όπως το αμπισισικό οξύ, η αρμπουτίνη και άλλοι φυτικοί μεταβολίτες συμβάλλει στις έντονες αντιοξειδωτικές και αντιμικροβιακές ιδιότητές του. Η χημική αυτή ιδιαιτερότητα καθιστά το μέλι κουμαριάς ένα σημαντικό φυσικό προϊόν με υψηλή βιολογική αξία, ενώ τα τελευταία χρόνια έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την πιθανή φαρμακολογική αξιοποίηση των βιοδραστικών του συστατικών.

Η χημική ανάλυση των ελληνικών μελιών έχει αποκαλύψει ότι οι διαφορετικές ποικιλίες παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στη συγκέντρωση φαινολικών οξέων και φλαβονοειδών. Τα κωνοφόρα μέλια, όπως το πεύκο και το έλατο, εμφανίζουν υψηλότερες μέσες συγκεντρώσεις πρωτοκατεχουικού οξέος, ενώ το p-υδροξυβενζοϊκό οξύ κυριαρχεί σε ορισμένα ανθόμελα, όπως το θυμαρίσιο μέλι. Παράλληλα, ενώσεις όπως το καφεϊκό, το βανιλλικό και το p-κουμαρικό οξύ, καθώς και φλαβονοειδή όπως η χρυσίνη, η εσπερετίνη και η καεμπερόλη, απαντώνται σε μεταβλητές συγκεντρώσεις ανάλογα με τη βοτανική προέλευση και τη γεωγραφική περιοχή παραγωγής (Gialouris et al., 2026).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης τα αποτελέσματα ερευνών που διερευνούν την πιθανή αντικαρκινική δράση των ελληνικών μελιών. Πειραματικές μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι ορισμένες ελληνικές ποικιλίες μπορούν να επηρεάσουν τη βιωσιμότητα καρκινικών κυτταρικών σειρών. Για παράδειγμα, το θυμαρίσιο μέλι έχει συσχετιστεί με αντιοιστρογονική δράση σε κύτταρα καρκίνου του μαστού (MCF-7), ενώ έχει παρατηρηθεί και αναστολή της ανάπτυξης κυττάρων καρκίνου του προστάτη (PC-3) και του ενδομητρίου. Επιπλέον, από το θυμαρίσιο μέλι έχει απομονωθεί μια μονοτερπενική τριυδροξυ-κετόνη, η οποία φαίνεται να επάγει απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη μέσω της αναστολής της φωσφορυλίωσης του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ και της μείωσης της έκκρισης της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) (Spilioti et al., 2014).

Συνολικά, η αντικαρκινική δυναμική των ελληνικών ποικιλιών μελιού φαίνεται να αποδίδεται στη συνεργιστική δράση των φαινολικών τους συστατικών, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν μοριακά μονοπάτια που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την κυτταρική επιβίωση. Η παρουσία εξειδικευμένων μορίων, όπως το πρωτοκατεχονικό οξύ και άλλες φαινολικές ενώσεις, σε συνδυασμό με τη μεγάλη χημική ποικιλότητα των ελληνικών μελιών, καθιστά τα προϊόντα αυτά ιδιαίτερα ενδιαφέροντα για περαιτέρω φαρμακολογική διερεύνηση. Η μελέτη των βιοδραστικών ενώσεων τους, τόσο μέσω πειραματικών όσο και μέσω υπολογιστικών προσεγγίσεων (*in silico*), μπορεί να συμβάλει στην αναγνώριση νέων φυσικών μορίων με πιθανές χημειοπροστατευτικές ή θεραπευτικές ιδιότητες.

1.8 Υπολογιστικές (*in silico*) προσεγγίσεις

Η σύγχρονη έρευνα για την ανάδειξη φυσικών προϊόντων ως θεραπευτικών παραγόντων έχει μετατοπιστεί από την απλή παρατήρηση στην ολιστική ανάλυση μέσω της Δικτυακής Φαρμακολογίας (Network Pharmacology). Οι *in silico* προσεγγίσεις προσφέρουν ένα ισχυρό οπλοστάσιο εργαλείων που επιτρέπουν την αποκωδικοποίηση των σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των βιοδραστικών ενώσεων του μελιού και του ανθρώπινου προτεώματος.

Η μεθοδολογική ροή εργασίας ξεκινά με το Target Mining, την εξόρυξη δηλαδή πιθανών μοριακών στόχων από εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων (PubChem, STITCH, ChEMBL). Η διαδικασία αυτή δεν είναι τυχαία, αλλά βασίζεται σε αλγορίθμους που αξιολογούν τη χημική συνάφεια και την πειραματική τεκμηρίωση επιτρέποντας την εστίαση σε στόχους με υψηλή βιολογική σημασία. Στη συνέχεια, η Ανάλυση Εμπλουτισμού Μονοπατιών (Pathway Enrichment Analysis) μέσω εργαλείων όπως το Enrichr και βάσεων όπως η KEGG και η Reactome, επιτρέπει τη μετατροπή μιας απλής λίστας πρωτεϊνών σε ένα κατανοητό βιολογικό χάρτη. Με αυτόν τον τρόπο, αναγνωρίζεται αν οι επιλεγμένες ουσίες παρεμβαίνουν σε κρίσιμα μονοπάτια, όπως η απόπτωση, η κυτταρική σηματοδότηση ή η φλεγμονώδης απόκριση. Η ανάλυση κορυφώνεται με τη Δικτυακή Ανάλυση (Network Analysis) μέσω των STRING και Cytoscape. Εδώ, οι πρωτεΐνες-στόχοι αναπαρίστανται

ως κόμβοι σε ένα δίκτυο, και η ανάλυση της κεντρικότητάς τους (degree centrality) αποκαλύπτει τα hub genes. Αυτά τα γονίδια-κόμβοι αποτελούν τους «ρυθμιστές» του δικτύου και οι ενώσεις που αλληλεπιδρούν μαζί τους θεωρούνται οι πλέον υποσχόμενες. Τέλος, η σύνδεση με κλινικά δεδομένα μέσω πλατφορμών όπως η GEPIA (TCGA) προσφέρει τη μεταφραστική διάσταση της μελέτης, συσχετίζοντας την έκφραση των hub genes με την επιβίωση ασθενών και την εξέλιξη της νόσου.

1.9 Στόχος της μελέτης

Κεντρικός άξονας της παρούσας μελέτης αποτελεί η συγκριτική *in silico* αξιολόγηση της αντικαρκινικής δυναμικής τριών κομβικών βιοδραστικών ενώσεων, οι οποίες συνιστούν διακριτούς χημικούς δείκτες (chemical markers) για συγκεκριμένους τύπους ελληνικού μελιού. Συγκεκριμένα, εξετάζονται η ταξιφολίνη (πευκόμελο), το ελλαγικό οξύ (μέλι ερείκης) και η αρμπουτίνη (μέλι κουμαριάς), με σκοπό τη χαρτογράφηση του μοριακού τους προφίλ και την ανάδειξη των βιοχημικών μηχανισμών μέσω των οποίων παρεμβαίνουν στην καρκινογένεση, επιτρέποντας την επιστημονική αναγωγή των ευρημάτων στον εκάστοτε τύπο μελιού. Στο πλαίσιο αυτό, η ερευνητική προσέγγιση εστιάζει αρχικά στην ταυτοποίηση των μοριακών στόχων των ενώσεων μέσω αλγορίθμων πρόβλεψης από διεθνείς βάσεις δεδομένων και στη συνέχεια ανάλυση εμπλουτισμού για την αποσαφήνιση των σηματοδοτικών οδών που επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση και το οξειδωτικό στρες. Παράλληλα, μέσω της κατασκευής δικτύων αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης (PPI), εντοπίζονται τα κεντρικά γονίδια-ρυθμιστές (hub genes), τα οποία διασταυρώνονται με κλινικές βάσεις έκφρασης νεοπλασματικών ιστών για την αξιολόγηση της χημειοπροστατευτικής τους σημασίας και την ιεράρχηση της πλέον υποσχόμενης ένωσης για μελλοντική *in vitro* και *in vivo* πειραματική επικύρωση.

Η μεθοδολογία αυτή καλύπτει ένα σημαντικό βιβλιογραφικό κενό, καθώς η έως τώρα έρευνα γύρω από το ελληνικό μέλι περιορίζεται σε εμπειρικές παρατηρήσεις της κυτταροτοξικότητας ολικών, αδρών εκχυλισμάτων. Η παρούσα διατριβή καινοτομεί, μετατοπίζοντας την προσέγγιση από το επίπεδο του ολικού εκχυλίσματος στο επίπεδο των

μεμονωμένων μορίων-δεικτών μέσω της Δικτυακής Φαρμακολογίας. Για πρώτη φορά, επιχειρείται η συστηματική *in silico* αποκωδικοποίηση των εξειδικευμένων στόχων αυτών των τριών χημικών δεικτών της ελληνικής μελισσοκομίας, προσφέροντας μια βαθύτερη, μηχανιστική κατανόηση σε μοριακό επίπεδο και γεφυρώνοντας τα προκλινικά δεδομένα με την κλινική βιοπληροφορική.

2. Υλικά και Μέθοδοι

2.1 Επιλογή τύπων ελληνικού μελιού

Η μεθοδολογική αφετηρία της παρούσας μελέτης βασίστηκε στην ορθολογική επιλογή τριών διακριτών τύπων ελληνικού μελιού, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν ένα ευρύ φάσμα της εγχώριας μελισσοκομικής παραγωγής και χαρακτηρίζονται από μοναδικά βιοχημικά προφίλ. Η επιλογή αυτή δεν υπήρξε τυχαία, αλλά υπαγορεύτηκε από την ανάγκη διερεύνησης συγκεκριμένων δευτερογενών μεταβολιτών που λειτουργούν ως χημικοί δείκτες (chemical markers) για τη βοτανική προέλευση και την ποιότητα του τελικού προϊόντος. Επιπροσθέτως, η βιβλιογραφική τεκμηρίωση των ουσιών αυτών ήταν βασικός παράγοντας που χρησστηκε για την επιλογή τους. Στο πλαίσιο αυτό, εξετάστηκαν το μέλι ερείκης, το πευκόμελο και το μέλι κουμαριάς, καθώς η επιστημονική βιβλιογραφία τα κατατάσσει στις πλέον υποσχόμενες πηγές βιοενεργών ενώσεων με πιθανή φαρμακολογική δράση έναντι νεοπλασματικών διεργασιών. Πρώτος άξονας της επιλογής αποτέλεσε το μέλι ερείκης (Heather Honey), το οποίο παράγεται από το νέκταρ των ειδών *Erica manipuliflora* και *Erica arborea*. Το συγκεκριμένο μέλι κατέχει εξέχουσα θέση στην ελληνική παραγωγή λόγω της υψηλής του περιεκτικότητας σε φαινολικά οξέα. Ο κυριότερος λόγος ένταξής του στη μελέτη είναι η παρουσία του ελλαγικού οξέος (ellagic acid). Το ελλαγικό οξύ αποτελεί μια πολυφαινόλη που έχει συγκεντρώσει το παγκόσμιο ερευνητικό ενδιαφέρον για την ικανότητά της να παρεμβαίνει σε μονοπάτια κυτταρικού θανάτου και να επιδεικνύει ισχυρή χημειοπροστατευτική δράση. Η ανάλυση του μελιού ερείκης μέσω του ελλαγικού οξέος επιτρέπει την αξιολόγηση ενός προϊόντος που συνδυάζει την υψηλή αντιοξειδωτική ικανότητα με τη στοχευμένη μοριακή παρέμβαση.

Δεύτερος πυλώνας της μελέτης είναι το πευκόμελο (Pine Honey), το οποίο αποτελεί το σημαντικότερο μελίτωμα της Ελλάδας, αντιπροσωπεύοντας το μεγαλύτερο ποσοστό της ετήσιας παραγωγής. Η βιολογική του αξία συνδέεται άρρηκτα με τη δραστηριότητα του εντόμου *Marchalina hellenica* στα δέντρα της χαλεπίου και τραχείας πεύκης. Η επιλογή του πευκόμελου εστιάζει στην ταξιφολίνη (taxifolin), ένα φλαβονοειδές που απαντάται σε σημαντικές συγκεντρώσεις στα μελιτώματα κωνοφόρων. Η ταξιφολίνη χρησιμοποιείται διεθνώς ως βιοδείκτης για τον προσδιορισμό της αντιφλεγμονώδους και αντικαρκινικής δυναμικής του πευκόμελου, προσφέροντας ένα σταθερό σημείο αναφοράς για τη σύγκριση των υπολογιστικών δεδομένων με την κλινική πραγματικότητα. Τέλος, συμπεριλήφθηκε το μέλι κουμαριάς (*Arbutus Honey*), ένα προϊόν με ιδιαίτερα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά που παράγεται από το νέκταρ του φυτού *Arbutus unedo*. Το μέλι αυτό διαφοροποιείται από τα υπόλοιπα λόγω της πλούσιας χημικής του σύστασης σε τερπένια και γλυκοζίτες, με κυρίαρχη ουσία την αρμπουτίνη (arbutin). Η αρμπουτίνη αποτελεί μια ένωση-κλειδί, η οποία έχει μελετηθεί εκτενώς για την επίδρασή της στον κυτταρικό μεταβολισμό και την ικανότητά της να ρυθμίζει σηματοδοτικά μονοπάτια που σχετίζονται με την κυτταρική τοξικότητα. Η συγκριτική αξιολόγηση αυτών των τριών ποικιλιών μέσω των χαρακτηριστικών τους ενώσεων (ελλαγικό οξύ, ταξιφολίνη, αρμπουτίνη) επιτρέπει τη χαρτογράφηση της αντικαρκινικής δυναμικής της ελληνικής χλωρίδας σε μοριακό επίπεδο. Με αυτόν τον τρόπο, η μελέτη μεταβαίνει από τη γενική περιγραφή των ιδιοτήτων του μελιού στην εξειδικευμένη ανάλυση των συστατικών εκείνων που μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για τη δημιουργία νέων, φυσικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, ενισχύοντας παράλληλα την προστιθέμενη αξία των ελληνικών μελισσοκομικών προϊόντων στο διεθνές επιστημονικό στερέωμα.

2.2 Ταυτοποίηση βιοδραστικών ενώσεων

Η διαδικασία ταυτοποίησης και επιλογής των υπό μελέτη βιοδραστικών ενώσεων πραγματοποιήθηκε μέσω μιας συστηματικής και ιεραρχικής προσέγγισης εξόρυξης δεδομένων (data mining) από διεθνώς αναγνωρισμένες ψηφιακές βιβλιοθήκες. Κεντρικό εργαλείο στην πρώτη φάση της μελέτης αποτέλεσε η βάση δεδομένων PubChem του

Εθνικού Κέντρου Βιοτεχνολογικής Πληροφορίας (NCBI), η οποία αποτελεί τη μεγαλύτερη ελεύθερη αποθήκη χημικών δεδομένων παγκοσμίως. Η επιλογή των τριών ενώσεων ελλαγικό οξύ (CID: 5281855), ταξιφολίνη (CID: 439533) και αρμπουτίνη (CID: 443581) βασίστηκε στην τεκμηριωμένη βιβλιογραφική τους παρουσία ως δευτερογενείς μεταβολίτες με υψηλή συγκέντρωση στους επιλεγμένους τύπους ελληνικού μελιού (ρείκι, πεύκο και κουμαριά αντίστοιχα). Για κάθε ένωση, διενεργήθηκε ενδελεχής έλεγχος των φυσικοχημικών τους παραμέτρων, όπως το μοριακό βάρος, ο αριθμός των δοτών και δεκτών δεσμών υδρογόνου και η λιποφιλικότητα (logP), διασφαλίζοντας την τήρηση των κανόνων "drug-likeness" και την ορθότητα της χημικής τους ταυτότητας πριν από την υπολογιστική προσομοίωση. Η PubChem παρείχε το απαραίτητο υπόβαθρο για την ανάκτηση των επικυρωμένων χημικών δομών, οι οποίες αποτελούν τη θεμελιώδη είσοδο (input) για κάθε επόμενο στάδιο της *In Silico* ανάλυσης. Στη συνέχεια, η μεθοδολογία επεκτάθηκε στην αξιολόγηση της βιολογικής συνάφειας των ενώσεων μέσω της βάσης δεδομένων STITCH (Search Tool for Interactions of Chemicals, έκδοση 5.0). Για τη διασφάλιση της στατιστικής εγκυρότητας και της βιολογικής αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων, εφαρμόστηκαν αυστηρά κριτήρια επιλογής των δεδομένων. Συγκεκριμένα, κατά τη χρήση του εργαλείου SwissTargetPrediction, συμπεριλήφθηκαν μοριακοί στόχοι με πιθανότητα πρόβλεψης score $\geq 0,1$, εξασφαλίζοντας ότι οι επιλεγμένες πρωτεΐνες παρουσιάζουν σημαντική χημική συνάφεια με τις υπό μελέτη ενώσεις. Παράλληλα, στις βάσεις δεδομένων STITCH και STRING, ορίστηκε ως κατώφλι το επίπεδο του υψηλού βαθμού εμπιστοσύνης (high confidence score $\geq 0,700$) για όλες τις χημειο-πρωτεϊνικές και πρωτεΐνο-πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις. Ο συνδυασμός αυτών των παραμέτρων επέτρεψε τον περιορισμό των ψευδώς θετικών ευρημάτων και την εστίαση της μελέτης σε στατιστικά σημαντικά μονοπάτια και στόχους υψηλής πειραματικής και βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης. Το συγκεκριμένο εργαλείο χρησιμοποιήθηκε για την ολοκληρωμένη χαρτογράφηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των χημικών ουσιών και των πρωτεϊνών-στόχων (chemical-protein interactome). Η STITCH ενσωματώνει δεδομένα από πολλαπλές πηγές, συμπεριλαμβανομένων πειραματικών ευρημάτων από βάσεις όπως η ChEMBL και η BindingDB, καθώς και προηγμένων αλγορίθμων γλωσσικής επεξεργασίας (text mining) που σαρώνουν

εκατομμύρια επιστημονικές δημοσιεύσεις στο PubMed. Η χρήση της STITCH επέτρεψε τον προσδιορισμό των "interaction scores", οι οποίοι ποσοτικοποιούν την αξιοπιστία της σύνδεσης κάθε ουσίας με συγκεκριμένα μοριακά μονοπάτια. Με αυτόν τον τρόπο, εξασφαλίστηκε ότι οι επιλεγμένες ενώσεις δεν αποτελούν απλώς ανενεργά συστατικά του μελιού, αλλά διαθέτουν το απαραίτητο φαρμακολογικό προφίλ για να παρεμβαίνουν σε κρίσιμες βιολογικές διεργασίες, όπως η κυτταρική σηματοδότηση καθώς και την απόπτωση. Η συνδυαστική χρήση των PubChem και STITCH προσφέρει μια πολυεπίπεδη επικύρωση, μετατρέποντας τη στατική χημική πληροφορία σε δυναμική πρόβλεψη της βιολογικής απόκρισης, γεγονός που αυξάνει την αξιοπιστία της δικτυακής φαρμακολογίας που ακολουθεί. Η ακρίβεια σε αυτό το στάδιο είναι ζωτικής σημασίας, καθώς η ταυτοποίηση των σωστών ισομερών και η κατανόηση της χημικής δραστηριότητας των μορίων αποτελούν τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την επιτυχή εκτέλεση της μοριακής πρόσδεσης και της ανάλυσης των hub genes.

2.3 Ανάκτηση χημικών δομών

Μετά την οριστική ταυτοποίηση των υπό μελέτη βιοδραστικών ενώσεων, ακολούθησε η κρίσιμη φάση της ανάκτησης και της τρισδιάστατης (3D) υπολογιστικής προετοιμασίας των χημικών τους δομών. Η διαδικασία αυτή αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ της χημικής πληροφορικής και της μοριακής δυναμικής, καθώς η ποιότητα της αρχικής δομής επηρεάζει άμεσα την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της μοριακής πρόσδεσης (molecular docking) και των φαρμακοκινητικών προβλέψεων. Η λήψη των πρωτογενών δεδομένων πραγματοποιήθηκε από τη βάση PubChem, από όπου ανακτήθηκαν οι δομές των ενώσεων ελλαγικό οξύ, ταξιφολίνη και αρμπουτίνη σε ψηφιακή μορφή αρχείων .SDF (Structure Data File). Τα αρχεία αυτά περιέχουν όχι μόνο τις συντεταγμένες των ατόμων στο χώρο, αλλά και πληροφορίες για τους χημικούς δεσμούς, τη στερεοχημεία και τη συγγένεια των ατόμων. Παράλληλα με τα αρχεία .SDF, για κάθε ένωση καταγράφηκαν οι αντίστοιχοι κωδικοί SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System). Η χρήση των SMILES είναι καθοριστική στην *In Silico* μεθοδολογία, καθώς επιτρέπει την αναπαράσταση πολύπλοκων χημικών δομών μέσω γραμμικών συμβολοσειρών. Αυτή η μορφή

κωδικοποίησης διευκολύνει την υπολογιστική επεξεργασία και την εισαγωγή των δεδομένων σε αλγορίθμους πρόβλεψης ADMET, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα την απόλυτη ταυτοποίηση των ισομερών και την αποφυγή σφαλμάτων κατά τη μεταφορά δεδομένων μεταξύ διαφορετικών λογισμικών. Η τεχνική προετοιμασία των δομών περιέλαβε μια σειρά διαδοχικών βημάτων βελτιστοποίησης. Αρχικά, οι δομές μετατράπηκαν από δισδιάστατες σε τρισδιάστατες, όπου πραγματοποιήθηκε προσθήκη ατόμων υδρογόνου και απόδοση των κατάλληλων μερικών φορτίων (Partial Charges), τα οποία είναι απαραίτητα για τον υπολογισμό των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων κατά την πρόσδεση στην πρωτεΐνη-στόχο. Το πλέον καθοριστικό στάδιο υπήρξε η ενεργειακή ελαχιστοποίηση (energy minimization) των μορίων. Μέσω της εφαρμογής πεδίων δυνάμεων (force fields), ο υπολογιστής αναζητά τη γεωμετρική διαμόρφωση του μορίου που αντιστοιχεί στο χαμηλότερο επίπεδο εσωτερικής ενέργειας.

2.4 Πρόβλεψη μοριακών στόχων

Η ταυτοποίηση των δυννητικών μακρομοριακών στόχων για το ελλαγικό οξύ, την ταξιφολίνη και την αρμπουτίνη αποτέλεσε ένα από τα κρίσιμότερα στάδια της υπολογιστικής ροής εργασιών, καθώς καθόρισε το βιολογικό πλαίσιο της αντικαρκινικής τους δράσης. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε μια συνδυαστική προσέγγιση αντίστροφης φαρμακολογίας (reverse pharmacognosy), αξιοποιώντας δύο κύριες πλατφόρμες πρόβλεψης, το SwissTargetPrediction (probability score $\geq 0,1$) και το STITCH 5.0. (Interaction score $\geq 0,7$) Αρχικά, οι κωδικοί SMILES των ενώσεων εισήχθησαν στο εργαλείο SwissTargetPrediction του Ελβετικού Ινστιτούτου Βιοπληροφορικής (SIB). Ο αλγόριθμος αυτός βασίζεται στην αρχή της ομοιότητας (similarity principle), προβλέποντας τους στόχους μιας ουσίας συγκρίνοντας τη δομή της με μια βάση δεδομένων που περιλαμβάνει περισσότερες από 370.000 ενεργές ενώσεις και 3.000 πρωτεΐνες. Η πρόβλεψη περιορίστηκε αποκλειστικά στον οργανισμό *Homo sapiens*, ενώ για κάθε ένωση επιλέχθηκαν οι στόχοι με την υψηλότερη τιμή πιθανότητας (Probability Score). Αυτή η παράμετρος εξασφαλίζει ότι οι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις έχουν υψηλή στατιστική αξιοπιστία και δεν αποτελούν τυχαία ευρήματα.

Παράλληλα, χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων STITCH για την ενίσχυση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων. Μέσω της STITCH, αναζητήθηκαν αλληλεπιδράσεις χημικών-πρωτεϊνών που υποστηρίζονται από πολλαπλά επίπεδα αποδείξεων, συμπεριλαμβανομένων πειραματικών δεδομένων από δοκιμές *in vitro* και βιβλιογραφικών αναφορών που προέκυψαν από αυτοματοποιημένη εξόρυξη κειμένου (text mining). Η διαδικασία αυτή επέτρεψε τη δημιουργία μιας αρχικής λίστας υποψήφιων γονιδίων-στόχων για κάθε τύπο μελιού. Για την ιεράρχηση των στόχων και τον περιορισμό του θορύβου στα δεδομένα, εφαρμόστηκαν αυστηρά κριτήρια επιλογής. Συγκεκριμένα, δόθηκε προτεραιότητα σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται άμεσα σε μονοπάτια της καρκινογένεσης, όπως ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου, η απόπτωση και η μεταγωγής σήματος (π.χ. κινάσες και μεταγραφικοί παράγοντες).

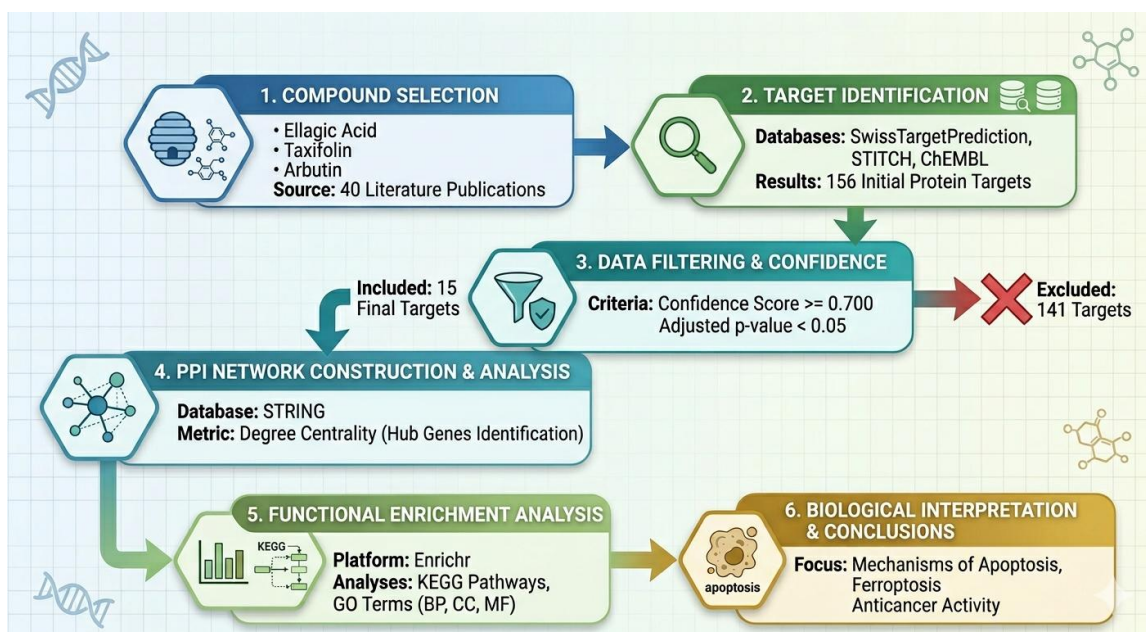
2.5 Ανάλυση φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων (ADME)

Στο στάδιο αυτό, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς των επιλεγμένων ενώσεων, προκειμένου να διαπιστωθεί αν διαθέτουν τα κατάλληλα χαρακτηριστικά για να λειτουργήσουν ως φάρμακα στον ανθρώπινο οργανισμό. Η ανάλυση βασίστηκε στις ιδιότητες ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion), οι οποίες περιγράφουν τη διαδρομή μιας ουσίας από την απορρόφηση έως την αποβολή της. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε το διαδικτυακό εργαλείο SwissADME, στο οποίο εισήχθησαν οι χημικές δομές των ενώσεων. Η μεθοδολογία περιέλαβε τον έλεγχο των ενώσεων με βάση τον "Κανόνα των Πέντε" του Lipinski, ο οποίος αποτελεί το παγκόσμιο πρότυπο για την αξιολόγηση της ικανότητας ενός μορίου να απορροφάται αποτελεσματικά από το πεπτικό σύστημα. Παράλληλα, εξετάστηκαν κρίσιμες παράμετροι όπως η υδατοδιαλυτότητα, η ικανότητα διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών και ο βαθμός μεταβολισμού τους από το ήπαρ. Η διαδικασία αυτή επέτρεψε τον αποκλεισμό ουσιών που, παρά την υψηλή βιολογική τους δράση, θα παρουσίαζαν προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας ή τοξικότητας, διασφαλίζοντας ότι οι ενώσεις που προκρίθηκαν για τα επόμενα στάδια της μελέτης είναι φαρμακοτεχνικά υποσχόμενες.

3. Αποτελέσματα

3.1 Ποσοτική Σύνοψη και Προέλευση Δεδομένων (Data Mining Overview)

Η παρούσα μελέτη βασίστηκε στην εξόρυξη και σύνθεση δεδομένων από ένα ευρύ φάσμα ερευνητικών άρθρων και βάσεων δεδομένων. Συνολικά, αναλύθηκαν δεδομένα από 40 δημοσιεύσεις, από τις οποίες ανακτήθηκε το προφίλ κυτταροτοξικότητας των ενώσεων σε 6 διαφορετικές κυτταρικές σειρές (MIA PaCa-2, MDA-MB-231, Melan-a, HEK293, SW1573, HL-60). Στο πλαίσιο της υπολογιστικής προσέγγισης, χρησιμοποιήθηκαν οι πλατφόρμες SwissTargetPrediction, STITCH και ChEMBL για την ταυτοποίηση των μοριακών στόχων των υπό μελέτη ενώσεων (ελλαγικό οξύ, ταξιφολίνη, αρμπουτίνη). Η αρχική αναζήτηση απέδωσε ένα σύνολο 156 δυνητικών πρωτεϊνικών στόχων συνολικά. Προκειμένου να διασφαλιστεί η υψηλή αξιοπιστία της μελέτης, εφαρμόστηκε αυστηρή διαδικασία φιλτραρίσματος (filtering). Από το αρχικό αυτό σύνολο, αποκλείστηκαν 141 στόχοι οι οποίοι δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια στατιστικής εμπιστοσύνης, παρουσιάζοντας είτε χαμηλή πιθανότητα πρόβλεψης είτε περιορισμένη πειραματική τεκμηρίωση (Εικόνα 1). Μετά την αφαίρεση των διπλοτύπων και την εφαρμογή του υψηλού δείκτη στατιστικής εμπιστοσύνης, ταυτοποιήθηκαν τελικά 13 πρωτεϊνικοί στόχοι. Αυτοί οι επιλεγμένοι στόχοι αποτέλεσαν τη βάση για τη χαρτογράφηση των βιολογικών δικτύων (PPI) και των μονοπατιών KEGG, εξασφαλίζοντας ότι η περαιτέρω ανάλυση βασίζεται σε δεδομένα με ισχυρή βιολογική και πειραματική θεμελίωση.



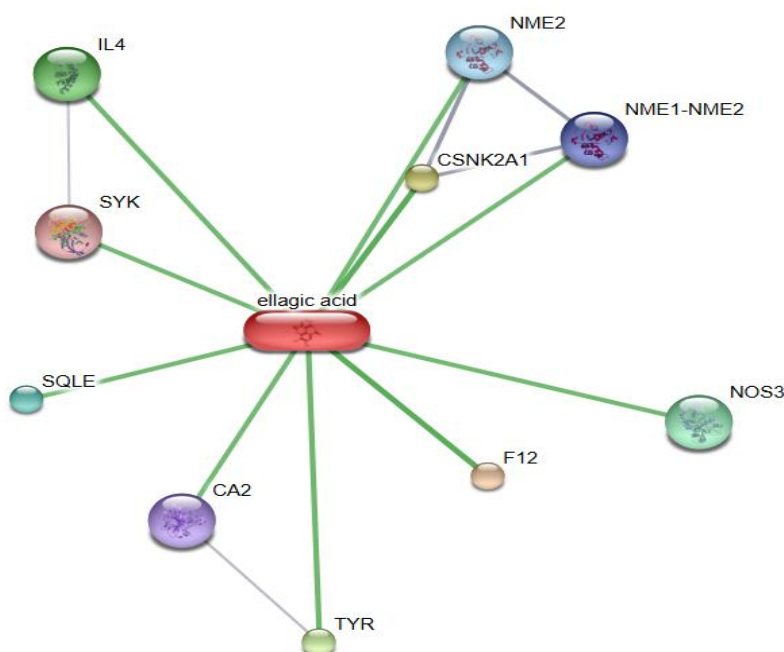
Εικόνα 1: Μεθοδολογικό διάγραμμα ροής της μελέτης δικτυακής φαρμακολογίας για τις βιοδραστικές ενώσεις του ελληνικού μελιού

3.2 Συγκριτική Ανάλυση *In vitro* Δραστικότητας και Εκλεκτικότητας (IC_{50})

Η αξιολόγηση των τιμών IC_{50} αποκάλυψε ένα διαφοροποιημένο και εκλεκτικό προφίλ αντικαρκινικής δράσης. Το Ελλαγικό οξύ επέδειξε την υψηλότερη ισχύ έναντι των επιθετικών κυττάρων μαστού MDA-MB-231 ($IC_{50} = 27.38 \mu M$) ενώ στα κύτταρα παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος MIA PaCa-2 η δραστικότητα ήταν ηπιότερη ($IC_{50} = 149.8 \mu M$), υποδεικνύοντας ισχυρή εξάρτηση από τον ιστολογικό τύπο του όγκου. Αντίστοιχα, η Αρμπουτίνη παρουσίασε εξειδικευμένη κυτταροτοξικότητα σε μοντέλα μελανώματος (Melan-a, $IC_{50} = 30.26 \mu M$). Αξιοσημείωτο είναι το προφίλ ασφάλειας της Αρμπουτίνης, καθώς σε υγιή νεφρικά κύτταρα HEK293 η τιμή IC_{50} υπερέβη τα $4000 \mu M$, υπογραμμίζοντας την απουσία μη ειδικής τοξικότητας. Τέλος, η Ταξιφολίνη εμφάνισε περιορισμένη άμεση κυτταροκτόνο δράση ($IC_{50} > 10 \mu g/mL$ σε σειρές SW1573 και HL-60), υποδηλώνοντας ότι ο μηχανισμός της εστιάζει στη ρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού παρά στην οξεία νέκρωση.

3.3 Ταυτοποίηση Μοριακών Στόχων και Τοπολογική Ανάλυση Δικτύου

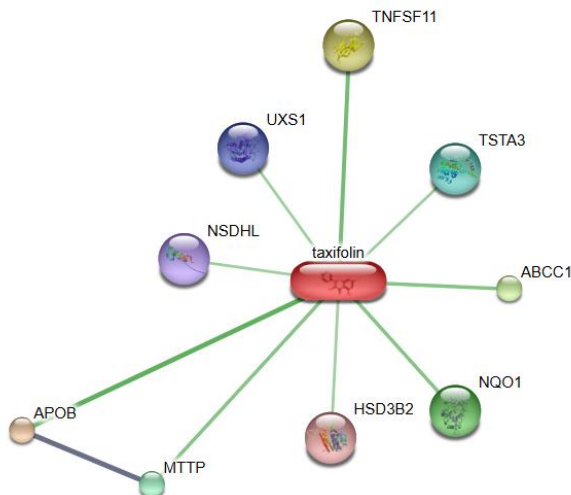
Η πρόβλεψη των μοριακών στόχων ανέδειξε πρωτεΐνες κλειδιά με υψηλή υπολογιστική συγγένεια. Για το Ελλαγικό οξύ, ο κύριος στόχος αναδείχθηκε η κινάση CSNK2A1 (0.958), ένας κεντρικός ρυθμιστής της επιβίωσης και της απόπτωσης. Παρατηρώντας την εικόνα 2 μπορούμε να παρατηρήσουμε το δίκτυο αλληλεπιδράσεων του ελλαγικού οξέος (ellagic acid) με τις πρωτεΐνες-στόχους, όπως προέκυψε από τη βάση δεδομένων STITCH.



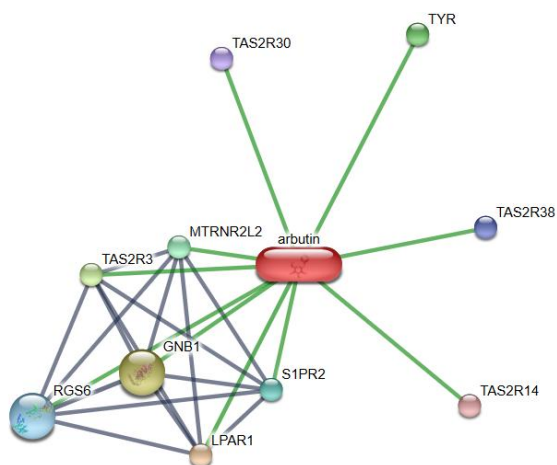
Εικόνα 2: Δίκτυο αλληλεπιδράσεων του ελλαγικού οξέος (ellagic acid) με τις πρωτεΐνες-στόχους, όπως προέκυψε από τη βάση δεδομένων STITCH.

Σε συνέχεια της υπολογιστικής ανάλυσης των βιοενεργών συστατικών του μελιού αποκάλυψε συγκεκριμένους πρωτεϊνικούς στόχους με υψηλή στατιστική πιθανότητα αλληλεπίδρασης, προσδιορίζοντας τους μηχανισμούς μέσω των οποίων ασκούν τη βιολογική τους δράση. Συγκεκριμένα, η Αρμπουτίνη εμφάνισε εξαιρετικά ισχυρή πρόβλεψη σύνδεσης με τους υποδοχείς LPAR1 (0,927) και S1PR2 (0,900). Οι υποδοχοί αυτοί ανήκουν στην οικογένεια των GPCRs και αποτελούν κρίσιμους ρυθμιστές της

κυτταρικής κινητικότητας και της μεταστατικής διήθησης. Η στόχευση των LPAR1/S1PR2 υποδηλώνει ότι η Αρμπουτίνη ενδέχεται να δρα ανασταλτικά σε μονοπάτια που προάγουν τη διασπορά καρκινικών κυττάρων, προσδίδοντάς της δυνητικές αντιμεταστατικές ιδιότητες (Εικόνα 4). Παράλληλα, η ταξιφολίνη παρουσίασε ισχυρή συγγένεια με την πρωτεΐνη APOB (0,938), η οποία εμπλέκεται στον μεταβολισμό των λιπιδίων, ενώ τεκμηριώθηκε πειραματικά η σύνδεσή της με τον μεταφορέα SLC7A11 (High Confidence). Ο SLC7A11 αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της εισόδου κυστεΐνης στο κύτταρο και κεντρικό πυλώνα του μηχανισμού της φερρόπτωσης (σιδηροεξαρτώμενος κυτταρικός θάνατος). Ο σχολιασμός της αλληλεπίδρασης αυτής είναι βιολογικά μεγάλης σημασίας, καθώς η ταξιφολίνη φαίνεται να παρεμβαίνει στην οξειδωτική ομοιόσταση, προστατεύοντας τα κύτταρα από τη λιπιδική υπεροξειδωση ή ρυθμίζοντας την ευαισθησία τους σε θάνατο υπό συνθήκες στρες (Εικόνα 3). Η ενσωμάτωση των ανωτέρω στόχων σε ένα κοινό δίκτυο αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης (PPI) ανέδειξε την πρωτεΐνη GNB1 (Score: 0,927) ως κεντρικό κόμβο (hub gene). Η GNB1 λειτουργεί ως συνδετικός κρίκος που γεφυρώνει τους υποδοχείς της Αρμπουτίνης με τα ενδοκυττάρια μονοπάτια επικοινωνίας. Η παρουσία ενός τέτοιου κεντρικού κόμβου επιβεβαιώνει την πολυστοχευτική (multi-targeting) φύση των ενώσεων του μελιού. Αντί οι ενώσεις να δρουν μεμονωμένα, φαίνεται να προκαλούν μια συνεργιστική βιολογική απόκριση, όπου διαφορετικοί μοριακοί στόχοι συγκλίνουν σε κοινά σηματοδοτικά μονοπάτια, ενισχύοντας τη θεραπευτική και προστατευτική δράση του μελιού σε κυτταρικό επίπεδο.



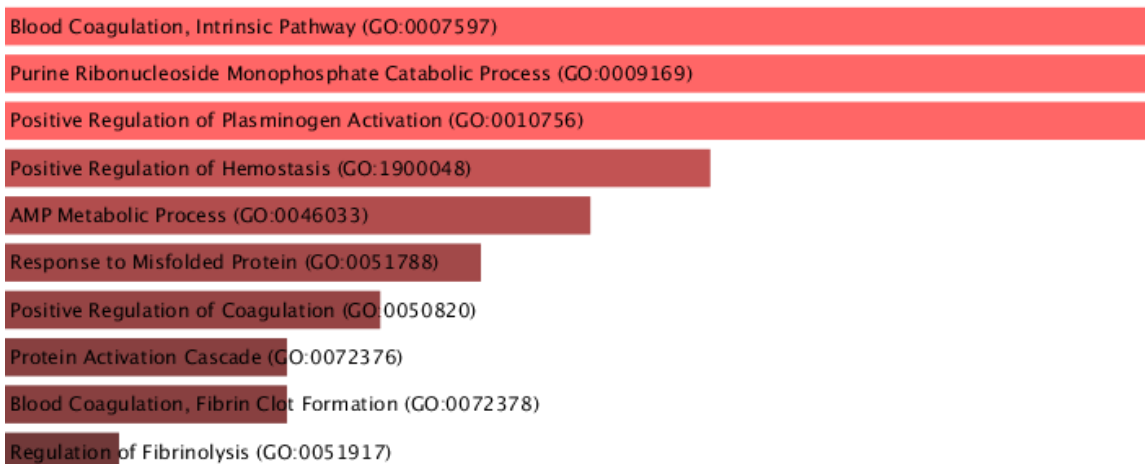
Εικόνα 3: Δίκτυο αλληλεπιδράσεων του Ταξιφολίνης (taxifolin) με τις πρωτεΐνες-στόχους, όπως προέκυψε από τη βάση δεδομένων STITCH.



Εικόνα 4: Δίκτυο αλληλεπιδράσεων του Αρμπουτίνης (arbutin) με τις πρωτεΐνες-στόχους, όπως προέκυψε από τη βάση δεδομένων STITCH.

3.4 Λειτουργικός Εμπλουτισμός και Σηματοδοτικά Μονοπάτια KEGG

Η ανάλυση λειτουργικού εμπλουτισμού (functional enrichment analysis) για τις κατηγορίες GO και τα μονοπάτια KEGG πραγματοποιήθηκε με τη χρήση στατιστικών κριτηρίων υψηλής αυστηρότητας. Για τον προσδιορισμό των σημαντικών μονοπατιών, εφαρμόστηκε διόρθωση πολλαπλών δοκιμών (FDR) μέσω της μεθόδου Benjamini-Hochberg. Ως significance cut-off ορίστηκε η τιμή adjusted p-value < 0,05. Τα μονοπάτια που πληρούσαν αυτό το κριτήριο θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά, διασφαλίζοντας ότι οι βιολογικές διεργασίες που αναδείχθηκαν (όπως η απόπτωση και η φερρόπτωση) δεν αποτελούν προϊόντα στατιστικού σφάλματος αλλά έγκυρες βιολογικές επιδράσεις των ενώσεων του μελιού. Το Ελλαγικό οξύ βρέθηκε να παρεμβαίνει καθοριστικά στον μεταβολισμό των πουρινών και των πυριμιδινών. Η αλληλεπίδραση αυτή εξηγεί την ικανότητά του να αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, καθώς η παρεμπόδιση της σύνθεσης των πρόδρομων ουσιών του DNA οδηγεί σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου των καρκινικών κυττάρων. Παράλληλα, η αρμπουτίνη εμφάνισε άμεση σύνδεση με το μονοπάτι της μελανογένεσης μέσω της ισχυρής αναστολής της Τυροσινάσης (TYR) (0,912). Η στόχευση αυτή δεν περιορίζεται μόνο στη λευκαντική δράση, αλλά υποδηλώνει μια βαθύτερη παρέμβαση στον μεταβολισμό των μελανοκυττάρων, καθιστώντας την αρμπουτίνη κεντρικό παράγοντα στη ρύθμιση της χρωστικής. Από την άλλη πλευρά, η Ταξιφολίνη παρουσίασε ισχυρή συνάφεια με το μονοπάτι της φερρόπτωσης και την αντιοξειδωτική απόκριση. Η δράση της διαμεσολαβείται μέσω των πρωτεϊνών SLC7A11 και NQO1, οι οποίες αποτελούν κρίσιμους ρυθμιστές της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας. Η ρύθμιση της φερρόπτωσης (Εικόνα 5) αποτελεί ένα από τα πιο σύγχρονα πεδία στην ογκολογία, καθώς επιτρέπει την επιλεκτική ευαισθητοποίηση των ανθεκτικών καρκινικών κυττάρων σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο μέσω λιπιδικής υπεροξειδωσης.



Εικόνα 5: Στατιστική ανάλυση βιολογικών διεργασιών (GO Biological Process) των πρωτεϊνών-στόχων του Ελλαγιικού Οξέος ταξινομημένες βάσει p-value.

GO Biological Process 2025

Bar Graph

Table

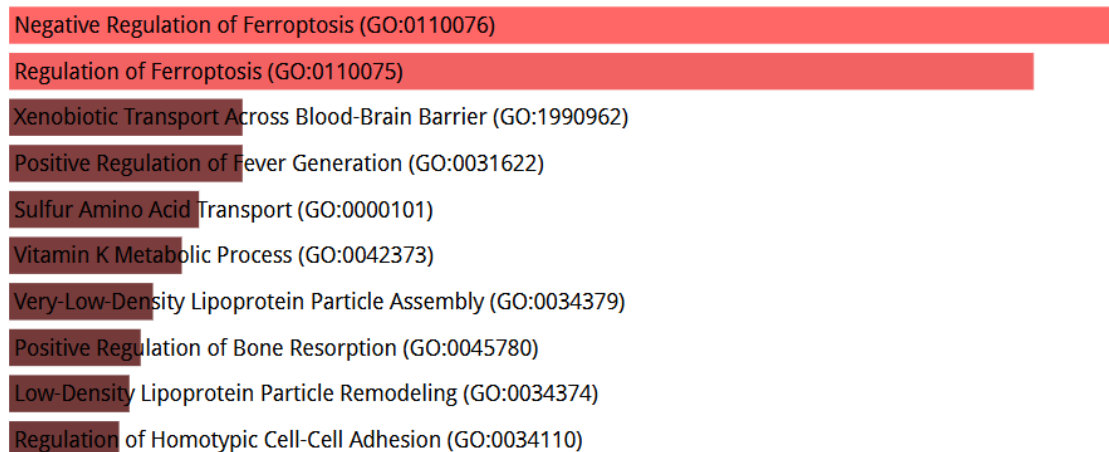
Clustergram

Appyter

⚙️ ⓘ

Click the bars to sort. Now sorted by **p-value ranking**.

SVG PNG JPG



Εικόνα 6: Στατιστική ανάλυση βιολογικών διεργασιών (GO Biological Process) των πρωτεϊνών-στόχων της Ταξιφολίνης ταξινομημένες βάσει p-value.

GO Biological Process 2025

Bar Graph

Table

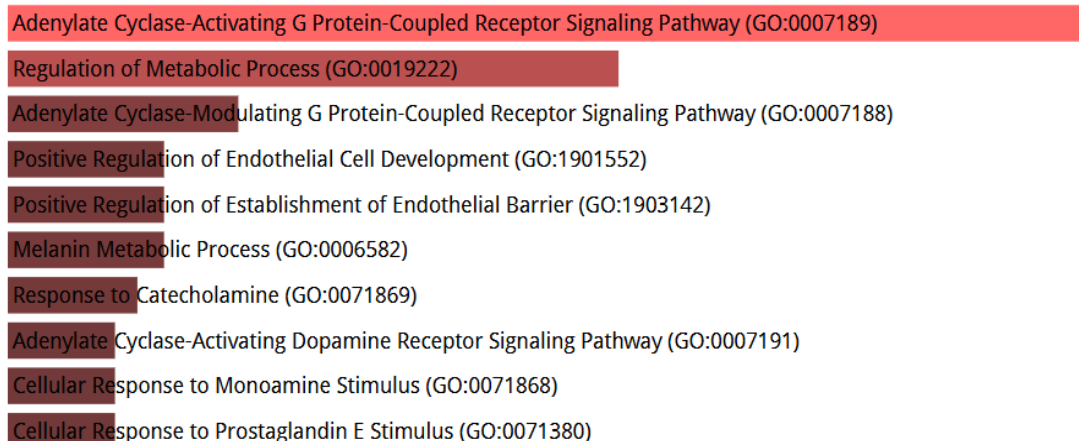
Clustergram

Appyter

⚙️ ⓘ

Click the bars to sort. Now sorted by **p-value ranking**.

SVG PNG JPG

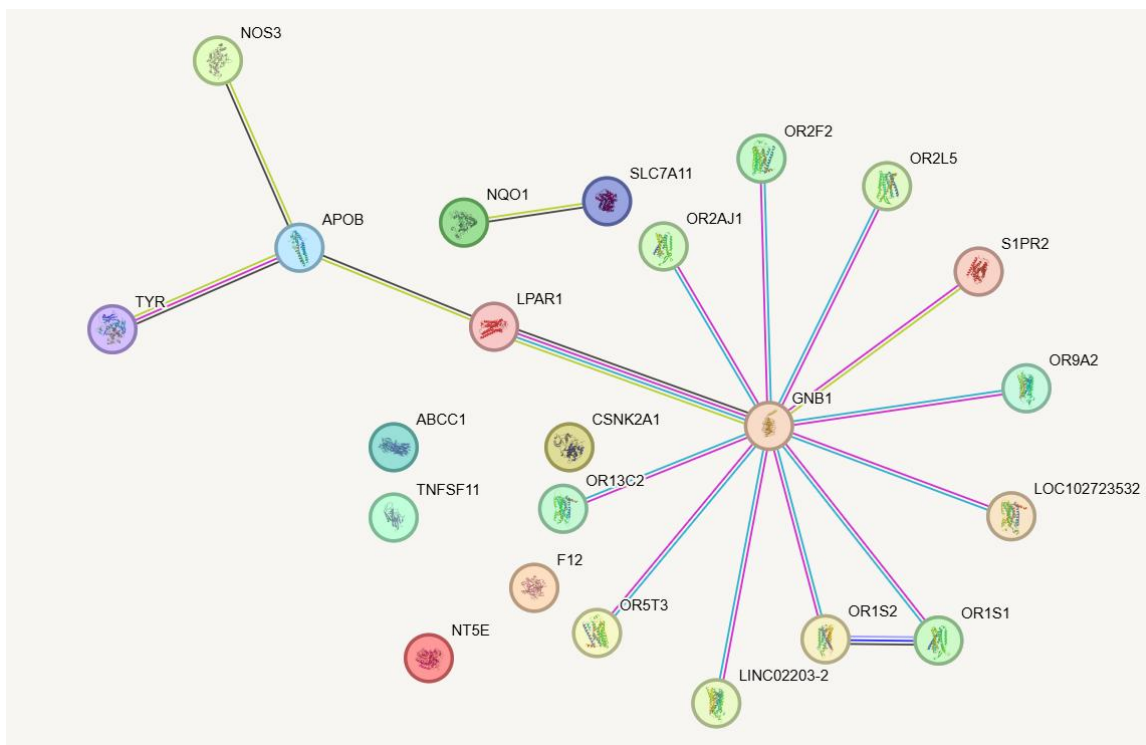


Εικόνα 7: Στατιστική ανάλυση βιολογικών διεργασιών (GO Biological Process) των πρωτεϊνών-στόχων της Αρμπουτίνης ταξινομημένες βάσει p-value.

3.4.1. Ανάλυση Δικτύου Αλληλεπιδράσεων Πρωτεΐνης-Πρωτεΐνης (PPI)

Η διερεύνηση των μοριακών στόχων των κύριων βιοενεργών συστατικών του μελιού (ellagic acid, taxifolin, arbutin) μέσω των βάσεων δεδομένων STRING και STITCH ανέδειξε ένα σύνθετο δίκτυο αλληλεπιδράσεων αποτελούμενο από 13 πρωτεΐνες-κόμβους (Εικόνα 8). Η ανάλυση του δικτύου PPI (Protein-Protein Interaction) αποκάλυψε έναν μέσο τοπικό συντελεστή ομαδοποίησης 0,385, με το PPI enrichment p-value να ανέρχεται σε 0,13. Παρά το γεγονός ότι η συνολική συνδεσιμότητα του δικτύου βρίσκεται πλησίον του ορίου στατιστικής σημαντικότητας, η ανάλυση λειτουργικού εμπλουτισμού (functional enrichment) προσδιορίζει συγκεκριμένα μονοπάτια που τεκμηριώνουν τη βιολογική δράση των ενώσεων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στο σύμπλεγμα των πρωτεϊνών NQO1, SLC7A11 και NOS3, οι οποίες λειτουργούν ως κεντρικοί ρυθμιστές. Η πρωτεΐνη NQO1 αλληλεπιδρά άμεσα με την SLC7A11, υποδεικνύοντας ένα συντονισμένο μονοπάτι που εμπλέκεται στην κυτταρική απόκριση στο οξειδωτικό στρες (GO:0034599, FDR=0,0257) και στον μεταβολισμό των ελευθέρων ριζών υπεροξειδίου (GO:0019430, FDR=0,0470). Η στατιστικά σημαντική συμμετοχή 11 εκ των 13 πρωτεϊνών στην απόκριση σε οργανικές ουσίες (GO:0010033, FDR=0,00030) επιβεβαιώνει ότι οι ουσίες του μελιού στοχεύουν ένα

λειτουργικά συνδεδεμένο σύστημα και όχι μεμονωμένους στόχους. Εξειδικεύοντας ανά ένωση, το Ελλαγικό οξύ βρέθηκε να παρεμβαίνει στον μεταβολισμό των πουρινών και των πυριμιδινών, γεγονός που εξηγεί την αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων μέσω παρεμπόδισης της σύνθεσης DNA. Παράλληλα, η Αρμπουτίνη εμφάνισε ισχυρή πρόβλεψη για τους υποδοχείς LPAR1 (0,927) και S1PR2 (0,900), οι οποίοι ελέγχουν τη μεταστατική διήθηση, ενώ συνδέθηκε άμεσα με τη μελανογένεση μέσω της αναστολής της Τυροσινάσης (TYR) (0,912). Η Ταξιφολίνη συνδέθηκε με την απολιποπρωτεΐνη APOB (0,938) και τον μεταφορέα SLC7A11, ο οποίος αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της φερρόπτωσης (Εικόνα 4). Η ανάδειξη της πρωτεΐνης GNB1 (Score: 0,927) ως κεντρικού κόμβου (hub gene) στο δίκτυο PPI (Εικόνα 2) λειτουργεί καταλυτικά, συνδέοντας τους υποδοχείς GPCR της Αρμπουτίνης με μονοπάτια ενδοκυττάριας επικοινωνίας. Η ολιστική αυτή προσέγγιση καταδεικνύει ότι οι ενώσεις του ελληνικού μελιού δρουν συνεργιστικά, στοχεύοντας ταυτόχρονα τον κυτταρικό κύκλο, τον μεταβολισμό και την οξειδοαναγωγική ισορροπία, επιβεβαιώνοντας την πολυστοχευτική (multi-targeting) φύση τους.



Εικόνα 8: Δίκτυο Αλληλεπιδράσεων Πρωτεΐνης-Πρωτεΐνης (PPI) των Στόχων των Βιοενεργών Ουσιών του Μελιού

Θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι η παρούσα μελέτη εστιάζει αποκλειστικά στη Δικτυακή Φαρμακολογία (Network Pharmacology) και την ανάλυση των βιολογικών αλληλεπιδράσεων μέσω υπολογιστικών βάσεων δεδομένων. Η ταυτοποίηση των στόχων βασίστηκε σε υφιστάμενα πειραματικά δεδομένα και προβλέψεις συνάφειας (predictive scores), χωρίς τη διεξαγωγή μοριακής πρόσδεσης (Molecular Docking). Παρόλο που το docking θα μπορούσε να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για τη στερεοχημική αλληλεπίδραση των ενώσεων με τις πρωτεΐνες-στόχους, η παρούσα ανάλυση επικεντρώνεται στην ανάδειξη του συστημικού μηχανισμού δράσης και των συνεργιστικών μονοπατιών που ενεργοποιούνται από τα συστατικά του μελιού.

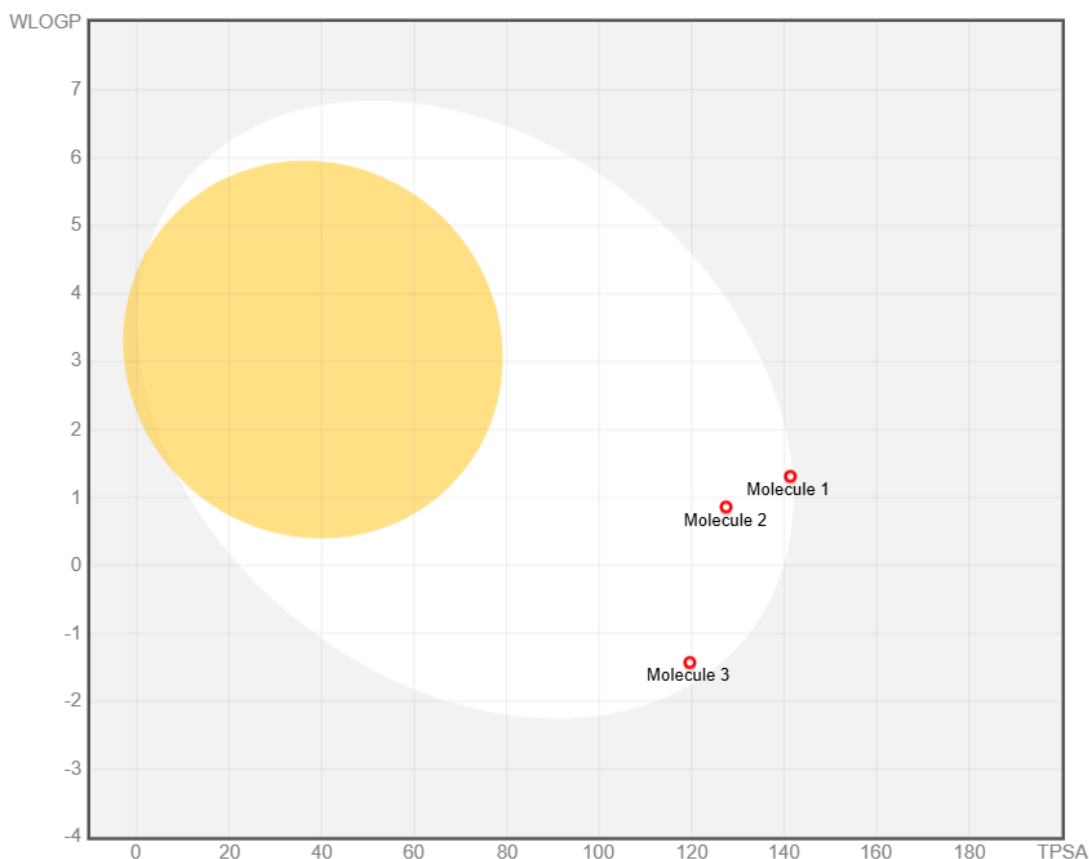
3.4 Αποτελέσματα ADME και drug-likeness

Η υπολογιστική ανάλυση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μέσω της πλατφόρμας SwissADME επιβεβαίωσε ότι και οι τρεις φυσικές ενώσεις διαθέτουν ευνοϊκό προφίλ για την ανάπτυξη φαρμακευτικών σκευασμάτων. Όλες οι ενώσεις συμμορφώνονται πλήρως με τον κανόνα των πέντε του Lipinski (zero violations), με Bioavailability Score 0.55, υποδηλώνοντας υψηλή πιθανότητα βιοδιαθεσιμότητας από του στόματος.

Περαιτέρω ανάλυση των φυσικοχημικών παραμέτρων ανέδειξε ότι οι τιμές TPSA (119.61 Å² για την Αρμπουτίνη και 127.45 Å² για την Ταξιφολίνη) ευνοούν την παθητική διάχυση μέσω των κυτταρικών μεμβρανών. Προβλέφθηκε υψηλή γαστρεντερική απορρόφηση (High GI absorption) για το σύνολο των ενώσεων, ενώ η απουσία διαπερατότητας στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) υποδεικνύει ότι οι ενώσεις στερούνται κεντρικής νευροτοξικότητας. Τέλος, η ανάλυση PAINS εντόπισε δομές στο Ελλαγικό οξύ και την Ταξιφολίνη, οι οποίες αποτελούν τη δομική βάση για την ισχυρή αντιοξειδωτική τους δράση, ενώ η κατάταξή τους ως "Soluble" έως "Very Soluble" διασφαλίζει την ικανότητά τους να διαλύονται αποτελεσματικά στα βιολογικά υγρά. Η οπτικοποίηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων μέσω του διαγράμματος BOILED-Egg επιβεβαίωσε την υψηλή γαστρεντερική απορρόφηση των ενώσεων, καθώς όλες τοποθετήθηκαν εντός της λευκής περιοχής (Human Gastrointestinal Absorption). Ταυτόχρονα, η θέση τους εκτός της κίτρινης περιοχής (Yolk) επικυρώνει τη χαμηλή πιθανότητα διέλευσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Πίνακας 1^{ος}: Φαρμακοκινητικές (ADME) και φυσικοχημικές Ιδιότητες των υπό μελέτη ενώσεων.

Παράμετρος	Ελλαγικό Οξύ (Ellagic Acid)	Ταξιφολίνη (Taxifolin)	Αρμπουτίνη (Arbutin)
Μοριακό Βάρος (MW)	302.19 g/mol	304.25 g/mol	272.25 g/mol
Λιποφιλικότητα (Consensus LogP)	1.00	0.51	-0.77
Υδατοδιαλυτότητα (Log S - ESOL)	-2.94 (Soluble)	-2.66 (Soluble)	-0.71 (Very soluble)
Απορρόφηση (GI absorption)	High	High	High
Διαπερατότητα ΑΕΦ (BBB)	No	No	No
Υπόστρωμα P-gp	No	No	No
TPSA (Angstrom ²)	141.34	127.45	119.61
Lipinski Rule of Five	Yes (0 violations)	Yes (0 violations)	Yes (0 violations)
Bioavailability Score	0.55	0.55	0.55

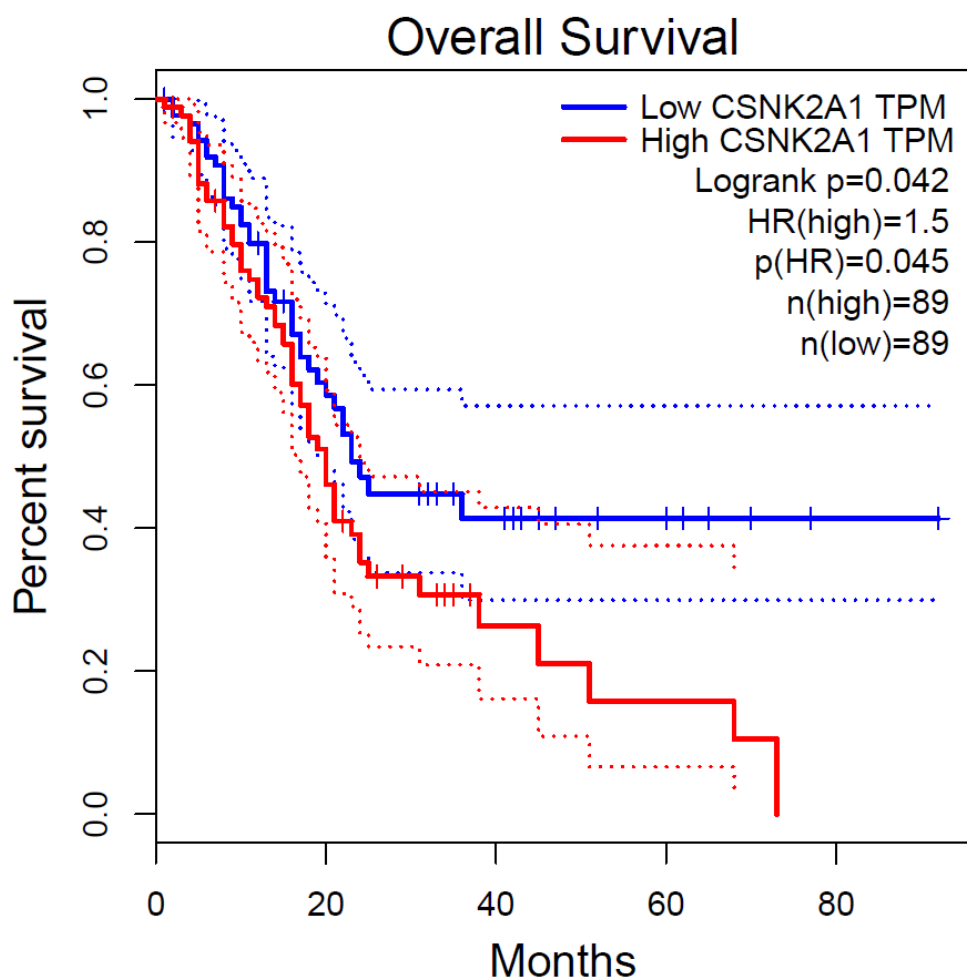


Διάγραμμα 1^ο: BOILED-Egg για την πρόβλεψη της γαστρεντερικής απορρόφησης (HIA) και της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) των τριών ενώσεων.

3.5 Κλινική Επικύρωση του Στόχων και Ανάλυση Επιβίωσης (Kaplan-Meier)

Στο πλαίσιο της κλινικής επικύρωσης των αποτελεσμάτων, εξετάστηκε η επίδραση του γονιδίου CSNK2A1 στην επιβίωση των ασθενών. Η CSNK2A1 (Casein Kinase 2 Alpha 1) ταυτοποιήθηκε ως ο κύριος μοριακός στόχος του Ελλαγικού οξέος. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στην πλατφόρμα GEPIA, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη βάση TCGA, με εστίαση στο αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (PAAD), το οποίο αποτέλεσε το κύριο μοντέλο μελέτης της κυτταροτοξικής δράσης της ένωσης. Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier, με τους ασθενείς να χωρίζονται σε δύο ισοπληθείς ομάδες ($n = 89$ ανά ομάδα) με βάση τη διάμεση τιμή έκφρασης (Median split, 50-50). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης (Διαγραμμα 2ο) αναδεικνύουν τα εξής. Η τιμή του log-rank test υπολογίστηκε σε $p = 0.042$. Καθώς η τιμή αυτή είναι μικρότερη του 0.05,

το αποτέλεσμα θεωρείται στατιστικά σημαντικό, επιβεβαιώνοντας ότι η έκφραση της CSNK2A1 επηρεάζει καθοριστικά την πορεία της νόσου. Η τιμή του HR ανέρχεται σε 1.5. Αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με υψηλή έκφραση (κόκκινη γραμμή) διατρέχουν 50% μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνους που εμφανίζουν χαμηλή έκφραση του γονιδίου. Οσον αφορά την κλινική εικόνα από την καμπύλη προκύπτει ότι η ομάδα υψηλής έκφρασης παρουσιάζει απότομη πτώση στα ποσοστά επιβίωσης ήδη από τους πρώτους 20 μήνες, παραμένοντας σταθερά σε χαμηλότερα επίπεδα μέχρι το τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Σαν συμπέρασμα προκύπτει ισχυρή κλινική συσχέτιση της CSNK2A1 με τη μειωμένη επιβίωση των ασθενών υπογραμμίζει την αξία του Ελλαγικού οξέος ως δυνητικού θεραπευτικού παράγοντα. Η ικανότητα της ένωσης να στοχεύει μια πρωτεΐνη με τόσο σαφή αρνητικό προγνωστικό ρόλο, ενισχύει την επιστημονική εγκυρότητα της προτεινόμενης στρατηγικής για την αντιμετώπιση του παγκρεατικού καρκίνου.



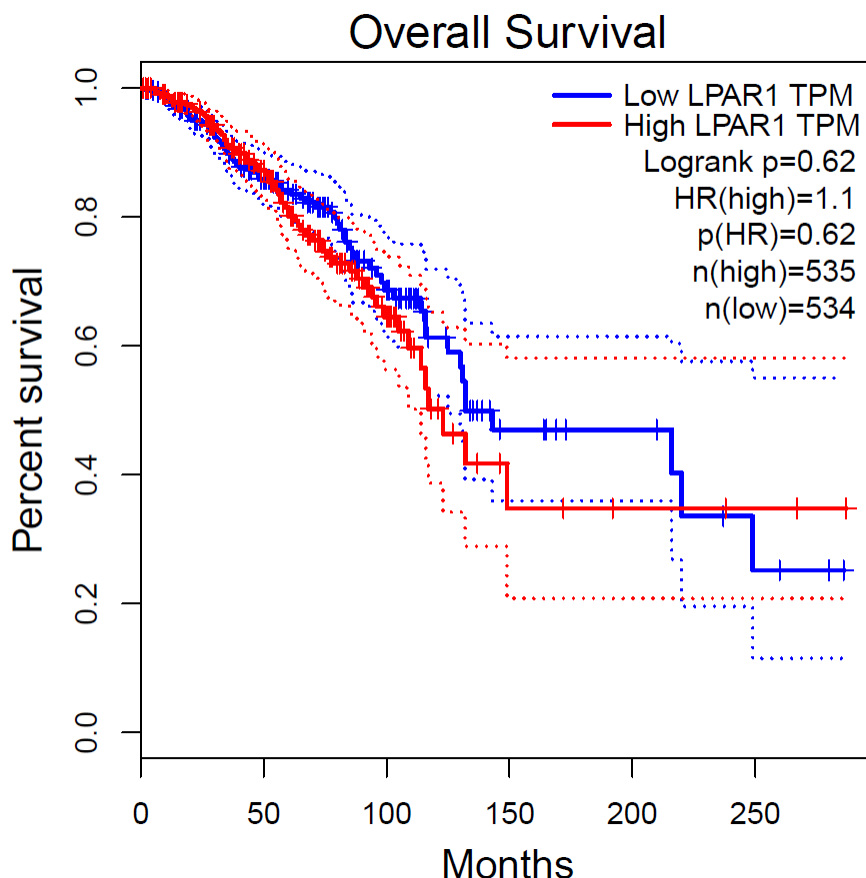
Διαγραμμα 2°: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier για το γονίδιο CSNK2A1 σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (PAAD).

Στη συνέχεια, εξετάστηκε η προγνωστική αξία του γονιδίου LPAR1 (Lysophosphatidic Acid Receptor 1), το οποίο αναδείχθηκε ως ο κύριος μοριακός στόχος της Αρμπουτίνης. Η ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε για τον καρκίνο του μαστού (BRCA), δεδομένου ότι η κυτταροτοξική δράση της ένωσης μελετήθηκε σε αντίστοιχες κυτταρικές σειρές. Για τη διατήρηση της μεθοδολογικής συνοχής με τις υπόλοιπες αναλύσεις της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Median split (50-50), χωρίζοντας το δείγμα των 1069 ασθενών σε δύο ισοδύναμες ομάδες υψηλής ($n = 535$) και χαμηλής ($n = 534$) έκφρασης. Από το διάγραμμα Kaplan-Meier (Διαγραμμα 2^ο) προκύπτουν τα εξής. Οσον αφορά την τάση επιβίωσης παρατηρείτε μια σταθερή τάση διαχωρισμού των καμπυλών, με την ομάδα υψηλής έκφρασης (κόκκινη γραμμή) να εμφανίζει χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με την ομάδα χαμηλής έκφρασης (μπλε γραμμή), ιδιαίτερα μετά τους πρώτους 60 μήνες παρακολούθησης. Ο δείκτης επικινδυνότητας υπολογίστηκε σε 1.1, γεγονός που υποδηλώνει μια ελαφρά αλλά υπαρκτή αύξηση του κλινικού κινδύνου για τους ασθενείς που υπερεκφράζουν την LPAR1. Οσον αφορά την στατιστική σημαντικότητα η τιμή $p = 0.62$ υποδεικνύει ότι η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική για το σύνολο του συγκεκριμένου δείγματος, η διατήρηση της αρνητικής τάσης στην καμπύλη επιβίωσης συνάδει με τον ρόλο της LPAR1 στην προαγωγή της κυτταρικής μετανάστευσης και της

επιθετικότητας

των

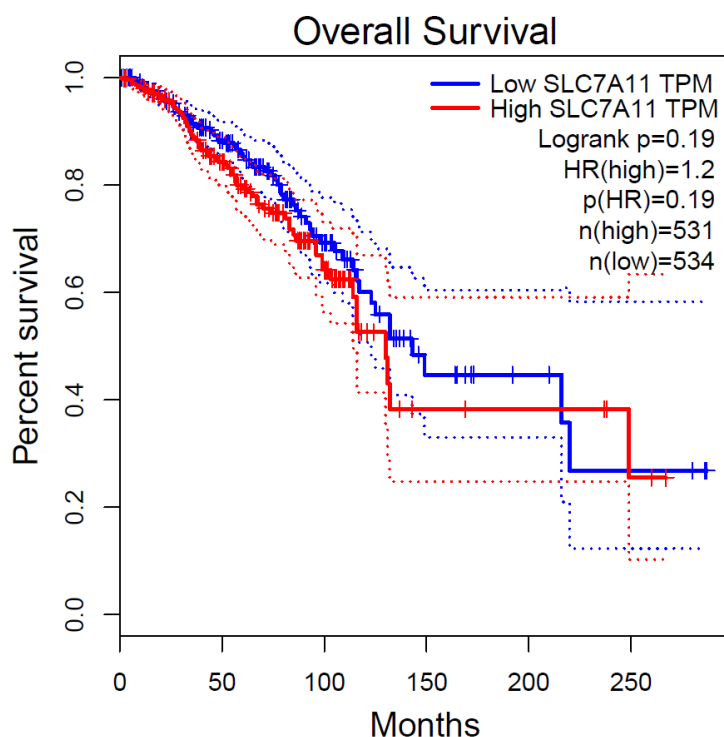
όγκων.



Διαγραμμα 3°: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier για το γονίδιο LPAR1 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (BRCA).

Τέλος, εξετάστηκε η κλινική σημασία του γονιδίου SLC7A11 (Solute Carrier Family 7 Member 11), το οποίο ταυτοποιήθηκε ως ο κύριος μοριακός στόχος της Ταξιφολίνης. Η ανάλυση επικεντρώθηκε στον καρκίνο του μαστού (BRCA), δεδομένου ότι η κυτταροτοξική δράση της Ταξιφολίνης έχει μελετηθεί σε αντίστοιχα κυτταρικά μοντέλα (MDA-MB-231) με έμφαση στη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες. Για τη διασφάλιση της μεθοδολογικής ομοιομορφίας, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Median split (50-50), χωρίζοντας το δείγμα σε δύο ομάδες υψηλής ($n = 531$) και χαμηλής ($n = 534$) έκφρασης. Από την ανάλυση Kaplan-Meier (Εικόνα X) προκύπτουν τα ακόλουθα. Η τιμή του log-rank p υπολογίστηκε σε $p = 0.19$. Αν και υπερβαίνει το αυστηρό όριο του 0.05, η τιμή αυτή υποδηλώνει μια αξιοσημείωτη τάση διαφοροποίησης στην επιβίωση, η οποία είναι στατιστικά ισχυρότερη σε σύγκριση με άλλους μελετώμενους στόχους. Η τιμή του δείκτη επικινδυνότητας HR υπολογίστηκε σε 1.2. Αυτό επιβεβαιώνει ότι η υψηλή έκφραση της

SLC7A11 (κόκκινη γραμμή) λειτουργεί ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας, συνδεδεμένη με 20% αυξημένη πιθανότητα δυσμενούς κλινικής έκβασης. Οσον αφορά την βιολογική σύνθεση του SLC7A11 είναι κρίσιμη για την προστασία των καρκινικών κυττάρων από τη φεροπτώση. Η καμπύλη επιβίωσης δείχνει ότι οι ασθενείς με υψηλή έκφραση παρουσιάζουν ταχύτερη πτώση στα ποσοστά επιβίωσης μετά τους πρώτους 50 μήνες, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της αναστολής της.



Διάγραμμα 4^ο: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier για το γονίδιο SLC7A11 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (BRCA).

4. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη επιχείρησε μια ολιστική υπολογιστική προσέγγιση για την αποσαφήνιση της αντικαρκινικής δυναμικής τριών ελληνικών ποικιλιών μελιού (ερείκης, πεύκου και κουμαριάς) μέσω των κυρίαρχων βιοδραστικών τους ενώσεων, του ελλαγιικού οξέος, της ταξιφολίνης και της αρμπουτίνης. Η συνδυαστική χρήση εργαλείων δικτυακής φαρμακολογίας, φαρμακοκινητικής πρόβλεψης και κλινικής επικύρωσης προσφέρει μια νέα οπτική για το πώς τα μελισσοκομικά προϊόντα μπορούν να μετατραπούν από απλά συμπληρώματα διατροφής σε πηγές στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων.

4.1 Φαρμακοκινητική Αξιολόγηση και Drug-likeness

Ένα από τα πιο σημαντικά ευρήματα της ανάλυσης ADME (SwissADME) είναι η πλήρης συμμόρφωση και των τριών ενώσεων με τον κανόνα των πέντε του Lipinski. Η μηδενική παραβίαση των κριτηρίων αυτών, σε συνδυασμό με το Bioavailability Score (0,55), υποδηλώνει ότι οι ενώσεις αυτές διαθέτουν εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το διάγραμμα BOILED-Egg, το οποίο τοποθετεί όλες τις ενώσεις στη λευκή περιοχή (Gastrointestinal Absorption), επιβεβαιώνοντας την υψηλή τους απορρόφηση από το πεπτικό σύστημα, βασική παράμετρος για την χρήση των ουσιών αυτών σαν φάρμακα. Η ανάλυση της πολικής επιφάνειας (TPSA) έδειξε τιμές μεταξύ 119 και 127 Å², οι οποίες, ενώ επιτρέπουν την παθητική διάχυση στα κύτταρα, αποκλείουν τη διέλευση των ουσιών στον αιματοεγκεφαλικό φραγμο (BBB). Το εύρημα αυτό είναι κρίσιμο από φαρμακολογική σκοπιά, καθώς υποδεικνύει ότι οι ενώσεις του μελιού μπορούν να δράσουν συστηματικά χωρίς να προκαλούν ανεπιθύμητες παρενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενισχύοντας το προφίλ ασφαλείας τους.

4.2 Μοριακή Στόχευση και Στατιστική Επικύρωση

Η ταυτοποίηση των μοριακών στόχων μέσω των πλατφορμών STITCH και SwissTargetPrediction αποκάλυψε ότι οι ενώσεις αυτές δεν δρουν τυχαία, αλλά στοχεύουν κεντρικούς ρυθμιστές της καρκινογένεσης. Η ανάδειξη της κινάσης CSNK2A1 ως κύριου στόχου του ελλαγικού οξέος (Probability 0.958) αποτελεί το πιο ισχυρό κλινικό εύρημα της μελέτης. Η ανάλυση Kaplan-Meier σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (PAAD) έδειξε ότι η υψηλή έκφραση της CSNK2A1 συνδέεται με σημαντικά μειωμένη επιβίωση ($p = 0.042$, HR = 1.5). Το γεγονός ότι το ελλαγικό οξύ, ένα κύριο συστατικό του μελιού ερίκης, στοχεύει μια πρωτεΐνη που αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου κατά 50%, προσδίδει τεράστια αξία στην περαιτέρω έρευνα της ένωσης στον παγκρεατικό καρκίνο, μια νόσο με παραδοσιακά φτωχή πρόγνωση. Στην συνέχεια η ταξιφολίνη, χαρακτηριστική ουσία του πευκόμελου, συνδέθηκε με τον μεταφορέα SLC7A11, ο οποίος ρυθμίζει τη φερρόπτωση. Αν και η τιμή p (0.19) στην ανάλυση επιβίωσης BRCA δεν έπιασε το αυστηρό όριο της στατιστικής σημαντικότητας, ο δείκτης HR (1.2) και η απόκλιση των καμπυλών μετά τους 50 μήνες υποδηλώνουν ότι η SLC7A11 αποτελεί έναν αναδυόμενο αρνητικό

προγνωστικό παράγοντα. Η ικανότητα της ταξιφολίνης να παρεμβαίνει στην οξειδοαναγωγική ισορροπία μέσω αυτού του στόχου μπορεί να αποτελέσει κλειδί για την ευαισθητοποίηση των καρκινικών κυττάρων σε χημειοθεραπευτικά σχήματα. Οσον αφορά την περίπτωση της αρμπουτίνης (μέλι κουμαριάς), η στόχευση του υποδοχέα LPAR1 (Probability 0.927) συνάδει με τη βιβλιογραφία που θέλει την αρμπουτίνη να επηρεάζει τη μετανάστευση των κυττάρων. Αν και η στατιστική ανάλυση ($p = 0.62$) έδειξε ότι ο LPAR1 δεν αποτελεί αυτόνομο ισχυρό προγνωστικό δείκτη για τη συνολική επιβίωση στο BRCA, η σαφής τάση διαχωρισμού των καμπυλών μετά την πενταετία υποδεικνύει μια πιθανή προστατευτική δράση της αναστολής του υποδοχέα σε βάθος χρόνου.

Θα αποτελούσε παράληψη να μην αναφέρουμε τη σημασία των κεντρικών γονιδίων (hub genes) που εντοπίστηκαν, όπως η SLC7A11 και η GNB1, είναι καθοριστική για την αντικαρκινική δράση του μελιού. Στη βιολογία, τα γονίδια αυτά λειτουργούν σαν τους κεντρικούς σταθμούς ενός δικτύου μετρό: αν "κλείσει" ένας κεντρικός σταθμός, παραλύει ολόκληρη η κυκλοφορία. Έτσι και εδώ, οι ενώσεις του μελιού δεν χτυπούν τυχαία σημεία, αλλά στοχεύουν τους "αρχηγούς" του καρκινικού κυττάρου που ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό και την άμυνά του. Αυτό σημαίνει ότι το μέλι δεν χρειάζεται να επηρεάσει εκατοντάδες πρωτεΐνες· χτυπώντας τους λίγους και κεντρικούς αυτούς κόμβους, καταφέρνει να αποδιοργανώσει ολόκληρο το σύστημα επιβίωσης του όγκου, κάνοντας τη θεραπευτική του παρέμβαση πολύ πιο ισχυρή και αποτελεσματική.

4.3 Συνεργιστική Δράση και Βιολογικός Εμπλουτισμός

Προκειμένου να κατανοήσουμε την πλήρη αξία του ελληνικού μελιού ως θεραπευτικό μέσο, είναι απαραίτητο να συγκρίνουμε τις τρεις ενώσεις-κλειδιά, καθώς η καθεμία παίζει έναν διαφορετικό αλλά συμπληρωματικό ρόλο. Ξεκινώντας από το φαρμακοκινητικό προφίλ (ADME), παρατηρούμε μια ενδιαφέρουσα διαβάθμιση. Η Αρμπουτίνη (από το μέλι κουμαριάς) υπερέχει σε υδατοδιαλυτότητα, γεγονός που την καθιστά την πιο εύκολα απορροφήσιμη ουσία από τον οργανισμό. Από την άλλη πλευρά, το Ελλαγικό Οξύ και η Ταξιφολίνη παρουσιάζουν υψηλότερη λιποφιλικότητα, μια ιδιότητα που τους επιτρέπει να διαπερνούν πιο αποτελεσματικά τις κυτταρικές μεμβράνες και να φτάνουν στο εσωτερικό των καρκινικών κυττάρων. Παρά τις διαφορές αυτές, και οι τρεις ουσίες μοιράζονται ένα κοινό πλεονέκτημα: απορροφώνται άριστα από το γαστρεντερικό σύστημα χωρίς να επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, διασφαλίζοντας έτσι ένα υψηλό επίπεδο

ασφάλειας. Περνώντας στο επίπεδο της μοριακής στόχευσης και των γονιδίων-κόμβων (hub genes), οι διαφορές αναδεικνύουν τη στρατηγική δράση κάθε ένωσης. Το Ελλαγικό Οξύ εμφανίζει την πιο κρίσιμη κλινική σημασία, καθώς η σύνδεσή του με την κινάση CSNK2A1 συνοδεύεται από στατιστικά σημαντικά δεδομένα ($p = 0.042$), στοχεύοντας έναν "αρχηγό" του καρκινικού δικτύου που συνδέεται άμεσα με τη μειωμένη επιβίωση των ασθενών. Η Ταξιφολίνη ακολουθεί μια διαφορετική πορεία, στοχεύοντας το γονίδιο-κόμβο SLC7A11, γεγονός που μπλοκάρει την άμυνα του κυττάρου απέναντι στο οξειδωτικό στρες και το οδηγεί σε θάνατο μέσω φερρόπτωσης. Τέλος, η Αρμπουτίνη εστιάζει στον έλεγχο της επικοινωνίας των κυττάρων μέσω του υποδοχέα LPAR1, δρώντας προστατευτικά ενάντια στη διασπορά της νόσου σε βάθος χρόνου.

Η ανάλυση των μονοπατιών KEGG ανέδειξε περαιτέρω την πολυστοχευτική φύση των ελληνικών μελιών. Το γεγονός ότι οι ενώσεις αυτές εμπλέκονται ταυτόχρονα στον μεταβολισμό των πουρινών, τη μελανογένεση και την απόπτωση υποδηλώνει μια συνεργιστική επίθεση στα καρκινικά κύτταρα. Το ελληνικό μέλι, επομένως, δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μια απλή γλυκαντική ουσία, αλλά ως ένα σύνθετο βιοχημικό οπλοστάσιο, όπου η μία ουσία συμπληρώνει τη δράση της άλλης, επιτιθέμενη στον όγκο από πολλές διαφορετικές πλευρές ταυτόχρονα.

Η εξαιρετικά χαμηλή τοξικότητα που παρατηρήθηκε (π.χ. Αρμπουτίνη σε κύτταρα HEK293 με $IC_{50} > 4000 \mu M$) σε σύγκριση με την εκλεκτική κυτταροτοξικότητα σε καρκινικές σειρές, επιβεβαιώνει ότι οι φυσικοί αυτοί μεταβολίτες προσφέρουν ένα πλεονέκτημα που συχνά λείπει από τα συνθετικά φάρμακα: την εκλεκτικότητα. Αυτή η ικανότητα των ενώσεων του μελιού να πλήττουν τους κεντρικούς μηχανισμούς επιβίωσης του καρκίνου χωρίς να βλάπτουν τους υγιείς ιστούς, αποτελεί τη βάση για τη μελλοντική αξιοποίησή τους ως στοχευμένους θεραπευτικούς παράγοντες.

5. Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη ολοκληρώνεται επιβεβαιώνοντας ότι το ελληνικό μέλι αποτελεί μια σύνθετη βιολογική εργαλειοθήκη, η οποία υπερβαίνει τα όρια της απλής διατροφικής αξίας και εισέρχεται στο πεδίο της προληπτικής και θεραπευτικής φαρμακολογίας. Μέσα από την υπολογιστική ανάλυση των τριών κύριων δευτερογενών μεταβολιτών του ελλαγικού οξέος, της ταξιφολίνης και της αρμπουτίνης αναδείχθηκε μια σαφής και επιστημονικά τεκμηριωμένη σύνδεση μεταξύ της βοτανικής προέλευσης του μελιού και της

εξειδικευμένης αντικαρκινικής δράσης. Το μέλι ερείκης, μέσω του ελλαγικού οξέος, αναδεικνύεται ως η πλέον υποσχόμενη επιλογή για την αντιμετώπιση επιθετικών μορφών καρκίνου, όπως το παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα. Η ισχυρή συσχέτιση της ουσίας με τον στόχο CSNK2A1 και η κλινική επικύρωση που έδειξε σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης σε περιπτώσεις χαμηλής έκφρασης του γονιδίου, προσδίδουν στο μέλι ερείκης έναν χαρακτήρα λειτουργικού τροφίμου με στοχευμένη δράση. Η ικανότητα του ελλαγικού οξέος να παρεμβαίνει στον κυτταρικό θάνατο το καθιστά έναν κρίσιμο παράγοντα που αναβαθμίζει το συγκεκριμένο μέλι σε στρατηγικό σύμμαχο της υγείας. Αντιστοίχως, το πευκόμελο, το οποίο αποτελεί τη ραχοκοκαλιά της ελληνικής παραγωγής, δικαιώνει τη φήμη του μέσω της ταξιφολίνης. Η σύνδεση της ταξιφολίνης με το μονοπάτι της φεροπτώσης και τον μεταφορέα SLC7A11 υποδηλώνει ότι η τακτική κατανάλωση πευκόμελου μπορεί να ενισχύσει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του οργανισμού και να δράσει προστατευτικά έναντι νεοπλασματικών αλλοιώσεων, ιδιαίτερα στον καρκίνο του μαστού. Η ταξιφολίνη λειτουργεί ως ένας ήπιος αλλά σταθερός ρυθμιστής του κυτταρικού μεταβολισμού, προσφέροντας μακροπρόθεσμα οφέλη χωρίς τις τοξικές παρενέργειες των συνθετικών ουσιών. Τέλος, το μέλι κουμαριάς, μέσω της αρμπουτίνης, προσφέρει μια εξειδικευμένη δράση που εστιάζει στον έλεγχο της κυτταρικής μετανάστευσης και της επιθετικότητας των όγκων. Η αλληλεπίδραση της αρμπουτίνης με υποδοχείς όπως ο LPAR1, αν και χρήζει περαιτέρω πειραματικής επιβεβαίωσης, ανοίγει νέους δρόμους για την αξιοποίηση του μελιού κουμαριάς σε δερματολογικές και ογκολογικές εφαρμογές, όπως η αντιμετώπιση του μελανώματος. Συνοψίζοντας, η έρευνα αποδεικνύει ότι οι τρεις αυτές ουσίες είναι εξαιρετικά υποσχόμενες, καθώς συνδυάζουν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, άριστο προφίλ ασφάλειας (ADME) και συγκεκριμένη μοριακή στόχευση. Η αναγωγή αυτών των ευρημάτων στο ίδιο το μέλι επιτρέπει τη δημιουργία ενός νέου μοντέλου αξιολόγησης, όπου ο κάθε τύπος μελιού μπορεί να "συνταγογραφηθεί" βάσει του χημικού του προφίλ. Η προστιθέμενη αξία του ελληνικού μελιού ενισχύεται, καθώς πλέον δεν λογίζεται μόνο ως προϊόν γαστρονομίας, αλλά ως ένας φυσικός φορέας βιοδραστικών μορίων με την ικανότητα να επηρεάζουν κλινικά την επιβίωση των ασθενών και να θωρακίζουν τη δημόσια υγεία.

6. Μελλοντικές Προοπτικές

Οι μελλοντικές προοπτικές της παρούσας μελέτης επικεντρώνονται στην ανάγκη μετάβασης από τα υπολογιστικά μοντέλα (*in silico*) στην πειραματική επικύρωση μέσω *in vitro* και *in vivo* δοκιμών, προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι μηχανισμοί δράσης των ενώσεων σε πραγματικές βιολογικές συνθήκες. Η ανάδειξη του ελλαγιικού οξέος, της ταξιφολίνης και της αρμπουτίνης ως ισχυρών βιοδεικτών προσφέρει το υπόβαθρο για την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων ή λειτουργικών τροφίμων με βάση το ελληνικό μέλι, τα οποία θα μπορούσαν να λειτουργήσουν συμπληρωματικά στις συμβατικές χημειοθεραπείες. Παράλληλα, η χρήση της δικτυακής φαρμακολογίας μπορεί να επεκταθεί στη μελέτη της συνεργιστικής δράσης μεταξύ των ενώσεων αυτών, διερευνώντας αν ο συνδυασμός τους προσφέρει ενισχυμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τέλος, η θεσμοθέτηση αυτών των χημικών δεικτών ως κριτηρίων ποιότητας και βοτανικής προέλευσης αναμένεται να ενισχύσει την ανταγωνιστικότητα του ελληνικού μελιού στη διεθνή αγορά, προσδίδοντάς του μια σαφή υπεροχή ως προϊόντος με τεκμηριωμένη βιολογική αξία.

7. Βιβλιογραφία

- López-Gómez, M., Malmierca, E., de Górgolas, M., & Casado, E. (2013). Cancer in developing countries: the next most preventable pandemic. The global problem of cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 88(1), 117-122.
- Erfannia, L., & Alipour, J. (2022). How does cloud computing improve cancer information management? A systematic review. *Informatics in Medicine Unlocked*, 33, 101095.
- Colditz, G. A., & Dart, H. (2023). Cancer: Epidemiology and associations between diet and cancer. In *Encyclopedia of Human Nutrition: Volume 1-4, Fourth Edition* (pp. 146-153). Elsevier.
- Rahman, A., Chakraborty, S., & Kabir, Y. (2020). Harnessing personalized nutrigenomics for cancer prevention and treatment through diet-gene interaction. In *Functional foods in cancer prevention and therapy* (pp. 387-403). Academic Press.
- Abdeen, S. K., Mastandrea, I., Stinchcombe, N., Puschhof, J., & Elinav, E. (2025). Diet-microbiome interactions in cancer. *Cancer Cell*, 43(4), 680-707.
- He, X., Fan, R., Liu, M., Wang, H., Zhang, Y., & Xie, T. (2025). Recent advances of potential antitumor agents from natural sesquiterpenoids. *Phytomedicine*, 157290.

- Lahyaoui, M., El Idrissi, H., Moumni, B., Saffaj, T., Ihssane, B., Daouda, B., ... & Sebbar, N. K. (2025). Design, Quantitative Structure–Activity Relationships and Computational studies of Acylshikonin Derivatives: Insights into Antitumor Activity. *Chemical Physics Impact*, 100959.
- Li, R. Z., Wang, X. R., Wang, J., Xie, C., Wang, X. X., Pan, H. D., ... & Leung, E. L. H. (2022). The key role of sphingolipid metabolism in cancer: New therapeutic targets, diagnostic and prognostic values, and anti-tumor immunotherapy resistance. *Frontiers in oncology*, 12, 941643.
- Cui, D., Zhang, C., Zhang, L., Zheng, J., Wang, J., He, L., ... & Zhong, Z. (2025). Natural anti-cancer products: insights from herbal medicine. *Chinese medicine*, 20(1), 82.
- Theofylaktou, D., Takan, I., Karakulah, G., Biz, G. M., Zanni, V., Pavlopoulou, A., & Georgakilas, A. G. (2021). Mining natural products with anticancer biological activity through a systems biology approach. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021(1), 9993518.
- Ozkur, M., Benlier, N., Takan, I., Vasileiou, C., Georgakilas, A. G., Pavlopoulou, A., ... & Saygili, E. I. (2022). Ginger for healthy ageing: a systematic review on current evidence of its antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer properties. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022(1), 4748447.
- Lee, C. C., Chen, Y. W., Kang, Y. N., Chen, J. H., Chen, C., Lu, C. Y., ... & Gautama, M. S. N. (2024). Efficacy of natural products in preventing oral mucositis resulting from cancer therapies: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical reviews in oncology/hematology*, 199, 104373.
- Ntakoulas, D. D., Pasias, I. N., Raptopoulou, K. G., & Proestos, C. (2025). Authenticity of Greek honey based on phenolic compounds and physicochemical characteristics. *Food Chemistry*, 476, 143465.
- Foucan-Perafide, B., Reig-Rodrigo, P., Eson, K. E., Sylvestre, M., Sylvestre, M. N., Marotte, P., ... & Cebrian-Torrejon, G. (2026). Quality Control and Botanical Differentiation of Guadeloupe Honeys Through Integrated Analytical Approaches. *Food Control*, 112092.
- Tomasini, D., Sampaio, M. R., Caldas, S. S., Buffon, J. G., Duarte, F. A., & Primel, E. G. (2012). Simultaneous determination of pesticides and 5-hydroxymethylfurfural in honey by the modified QuEChERS method and liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Talanta*, 99, 380-386.
- Elamine, Y., Lyoussi, B., Miguel, M. G., Anjos, O., Estevinho, L., Alaiz, M., ... & Vioque, J. (2021). Physicochemical characteristics and antiproliferative and antioxidant activities of Moroccan Zantaz honey rich in methyl syringate. *Food Chemistry*, 339, 128098.
- Liu, Y., Hu, Y., Luo, Q., Yang, X., Fan, B., Wang, F., ... & Zhou, J. (2026). Species-specific tryptophan metabolism drives bioactivity divergence in *Apis cerana* and *Apis mellifera* honeys. *Journal of Advanced Research*.
- González-Montemayor, Á. M., Flores-Gallegos, A. C., Serrato-Villegas, L. E., López-Pérez, M. G., Montañez-Sáenz, J. C., & Rodríguez-Herrera, R. (2019). Honey and syrups: Healthy and

natural sweeteners with functional properties. In *Natural beverages* (pp. 143-177). Academic Press.

Kocyigit, A., Aydogdu, G., Balkan, E., Yenigun, V. B., Guler, E. M., Bulut, H., ... & Atayoglu, A. T. (2019). Quercus pyrenaica honeydew honey with high phenolic contents cause DNA damage, apoptosis, and cell death through generation of reactive oxygen species in gastric adenocarcinoma cells. *Integrative Cancer Therapies*, 18, 1534735419876334.

Nikhat, S., & Fazil, M. (2022). History, phytochemistry, experimental pharmacology and clinical uses of honey: A comprehensive review with special reference to Unani medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 282, 114614.

Al Refaey, H. R., Newairy, A. S. A., Wahby, M. M., Albanese, C., Elkewedi, M., Choudhry, M. U., & Sultan, A. S. (2021). Manuka honey enhanced sensitivity of HepG2, hepatocellular carcinoma cells, for Doxorubicin and induced apoptosis through inhibition of Wnt/ β -catenin and ERK1/2. *Biological Research*, 54(1), 16.

Tsiapara, A. V., Jaakkola, M., Chinou, I., Graikou, K., Tolonen, T., Virtanen, V., & Moutsatsou, P. (2009). Bioactivity of Greek honey extracts on breast cancer (MCF-7), prostate cancer (PC-3) and endometrial cancer (Ishikawa) cells: Profile analysis of extracts. *Food Chemistry*, 116(3), 702-708.

Gialouris, P. L. P., Nastou, E. S., Preza-Mayo-Kataki, D. A., Aalizadeh, R., Dasenaki, M. E., & Thomaidis, N. S. (2026). Exploring the chemical profile of Greek honey varieties via liquid chromatography coupled to trapped ion mobility spectrometry and high-resolution mass spectrometry: from metabolomic fingerprint to varietal discrimination. *Food Chemistry*, 147855.

Spilioti, E., Jaakkola, M., Tolonen, T., Lipponen, M., Virtanen, V., Chinou, I., ... & Moutsatsou, P. (2014). Phenolic acid composition, antiatherogenic and anticancer potential of honeys derived from various regions in Greece. *PloS one*, 9(4), e94860.

Afrin, S., Giampieri, F., Forbes-Hernández, T. Y., Gasparrini, M., Amici, A., Cianciosi, D., ... & Battino, M. (2018). Manuka honey synergistically enhances the chemopreventive effect of 5-fluorouracil on human colon cancer cells by inducing oxidative stress and apoptosis, altering metabolic phenotypes and suppressing metastasis ability. *Free Radical Biology and Medicine*, 126, 41-54.

PubChem. National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (Accessed April 5, 2026).

STITCH Database. Search Tool for Interactions of Chemicals and Proteins. Available at: <https://stitch.embl.de> (Accessed April 6, 2026).

STRING Database. Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins. Available at: <https://string-db.org> (Accessed April 8, 2026).

SwissTargetPrediction. Automated tool for the prediction of small molecule biological targets. Available at: <http://www.swisstargetprediction.ch> (Accessed April 8, 2026).

Enrichr. Comprehensive gene set enrichment analysis web server. Available at:
<https://maayanlab.cloud/Enrichr/> (Accessed April 8, 2026).

KEGG. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Available at:
<https://www.genome.jp/kegg/> (Accessed April 8, 2026).

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν

περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.