

# NIGELLA SATIVA L.

*Species Plantarum*, vol. 1, p. 534, 1753

## NOMS POPULARS

**Català:** calonge, pebrella

**Castellà:** ajenuz, neguilla

**Darija:** senush

**Hebreu:** קצח תרבותי

<b>Àrab</b>	حبة السوداء, حبة البركة, كمن اسود, شونيز
Habbeh as-sudah, Habbah al-baraka, Kamun aswad, Sanouz, Shuniz, Shunez, Sinouj	
কালো জিরা, কালোজিরা	Kalo jira
<b>Bengalí</b>	
<b>Búlgar</b>	Челебитка посевна, Черен кимион
Chelebitka posevna, Cheren kimion	
<b>Anglès</b>	Fennel flower, Nutmeg flower, Onion seed, Gith; falsely Black Cumin, Black Caraway
<b>Francès</b>	Cheveux de Vénus, Nigelle, Poivrete
<b>Alemaný</b>	Zwiebelsame, Nigella, Schwarzkümmel
<b>Hindi</b>	कलौंजी, कलौंजी
Kalaunji, Kalonji	
<b>Turc</b>	Çörek otu, Çöreotu, Çörekotu tohumu, Ekilen, Hakiki çöreotu, Kara çörek otu, Siyah kimyon, Siyah susam

## **ImatgeS** (*Nigella sativa* L.) :

J Trop Med. 2017; 2017:7092514.

Pub. online 2017 Nov 22: 10.1155/2017/7092514 PMID: PMC5735686 PMID: 29358959

A Review on the Cosmeceutical and External Applications of *Nigella sativa* Ahmad M. Eid, Nagib A. Elmarzugi, Laila M.

Abu Ayyash, Maher N. Sawafta, Hadeel I. Daana

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735686/>

IMATGE: A l'esquerra: *Nigella sativa* /  
a la dreta: *Nigella damascena*.

Autor: Franz Eugen Köhler,  
*Köhler's Medizinal-Pflanzen* -

<b>N. damascena</b>	
	<i>melnšklīte</i>
	<i>N. damascena</i>
<b>Lituà</b>	<i>juodgrūdė</i>
<b>Estonià</b>	<i>mustkõömen</i>
<b>Finlandès</b>	<i>mustakumina</i>
<b>Hongarès</b>	<i>feketeköméni</i>
<b>Llatí</b>	<i>Nigella</i>
<b>Italià</b>	<i>grano nero</i>
<b>Portuguès</b>	<i>cominho-preto</i>
<b>Romanès</b>	<i>negrillică</i>
<b>Polonès</b>	<i>czarnuszka</i>
<b>Ucraïnès</b>	<i>Chornushka</i> [чорнушка]
<b>Rus</b>	<i>chernushka</i> [чернушка]
<b>Xec</b>	<i>černý kmín</i>
<b>Eslovac</b>	<i>černuška</i>
<b>Eslovè</b>	<i>vzhodna črnika</i>
<b>Croata</b>	<i>crni kumin</i>
<b>Serbi</b>	<i>crno seme</i> [црно семе]
<b>Grec</b>	<i>melanthion</i> [μελάνθιον]
<b>Amhàric</b>	<i>tik'ur azmud</i> [ጥቁር ኣዝሙድ]
	<i>siah daneh</i> [سیاه دانه]
	<i>Nigella damascena</i> : <i>Jardí</i>
<b>Kurd</b>	<i>siawasa</i> [سیا و صة]
<b>Sànskrit</b>	<i>krishnajira</i> [कृष्णजीर]
<b>Hindi</b>	<i>kalaunji</i> [कलौंजी]
<b>Panjabi</b>	<i>kalonji</i> [ਕਲੌਂਜੀ]
<b>Sinhala</b>	<i>kaladuru</i> [කලාදුරු]
<b>Kannada</b>	<i>kari jirige</i> [ಕರಿ ಜೀರಿಗೆ]
<b>Malayalam</b>	<i>karinjirakam</i> [കരിഞ്ചിരകം]
<b>Xinès</b>	<i>hei zhong cao</i> [黑種草]
<b>Tailandès</b>	<i>thian-dam</i> [เทียนดำ]
<b>Indonesi</b>	<i>jintan hitam</i>

## BOTÀNICA

El gènere *Nigella* té unes 22 espècies principals, tot i que se n'han descrit fins a 80 —moltes, segurament, sense valor taxonòmic, ja que poden ser assimilades en d'altres, sinònimes—. Les espècies més conegudes són *Nigella arvensis*, *Nigella damascena*, *Nigella gallica* (=hispanica),

*Nigella papillosa*, *Nigella sativa*. El gènere és de la família de les ranunculàcies. Es caracteritza per tenir les fulles alternes i molt dividides, les flors molt regulars, solitàries, blaves, reticulades; i els fruits no carnosos, amb carpels (3-7), amb puntes recorbades, dehiscentes (llavors negres triquetres) i soldats per llur base; els pètals (tubulosos a la base, amb el llavi inferior bifid) molt més curts que els sèpals (5, regulars, petaloides, caducs). Les espècies mencionades es distingeixen prou fàcilment.

***Nigella damascena*** té un involucre de lacínies molt desenvolupat, les anteres mútiques i la càpsula globulosa. Les altres espècies no tenen l'involucre de lacínies desenvolupat, o en tot cas, és més curt que la flor, les anteres les tenen apiculades, i la càpsula angulosa. És força vistent i es pot veure en alguns jardins formant masses denses. **NOTA:** al final de tot, petit resum de la planta.

***Nigella arvensis*** té les rames allargades, divaricades, i els carpels soldats en llur meitat inferior, i les llavors granuloses.

***Nigella gallica*** té les branquetes curtes, erectes, i els carpels soldats fins a l'àpex, els estils erecto-patents en la fructificació i les llavors llises; i les flors només són de 2.5 a 3.5 cm de diàmetre, amb la unglà dels sèpals de 1/2 3/4 de la del limbe.

***Nigella papillosa*** té flors de 3.5 a 6.5 cm de diàmetre, els estils patents en la fructificació i la unglà dels sèpals de fins 1·3 de la del limbe.

***Nigella sativa*** és una espècie que no es troba de forma natural a la península hispànica. És anual, i arriba a fer 90 cm d'alt, tot i que normalment no passa dels 20. A la seva rizosfera s'hi troben *Aspergillus sydowii* i *Fusarium moniliforme*. La tija és pubescent o curtament víscida-hirsuta. Quan l'espècie es troba naturalitzada té una mida més reduïda i és més pubescent (cf. var. *hispidula*) que quan es troba cultivada. Les fulles són fines amb fragments rectes, filiformes. Amb estomes actinocítics i alguns tricomes eglandulars. Els segments foliars terminals fan 0.5-2 x 3-10 mm. Les flors són delicades. Fan entre 3.5 i 4.5 cm de diàmetre. Els sèpals són ovato-oblongs, amb limbe de 7-10 x 3-6 mm. Són de color blanquinós, groc, rosa, blau clar o porpra clar. Els pètals (5-10) fan 5-6 x 0.8-1.2 mm i són emucronats. Té entre 30 i 52 estams amb filament d'entre 7 i 9 mm. L'estil és erecte o arcuat, d'entre 8 i 12 mm. La càpsula està inflada, i conté 3-7 fol·licles, cadascun amb nombroses llavors. Les llavors, dicotiledònies, trígones, angulars, ruguloses/ tuberculars, són molt negres per fora, però blanques per dins. Fan 2-3.5 x 1-2 mm. Fon força olor i tenen gust amargant i picant. Tenen una epidermis d'una sola capa, amb cèl·lules molt irregulars, ovals, amb parets gruixudes, cobertes d'una cutícula papil·losa i amb contingut intern de color marró fosc. L'epidermis està suportada per 2-4 capes de cèl·lules parenquimàtiques esteses tangencialment i amb parets gruixudes i aquesta capa està per sobre d'una de color marró rosat constituïda per cèl·lules rectangulars majors, de parets gruixudes. Per sota la capa pigmentada hi ha una capa gairebé columnar de cèl·lules també de parets gruixudes, esteses. L'endosperm comprèn cèl·lules rectangulars allargades o poligonals de parets fines, moltes de les quals contenen gotetes d'oli. És l'espècie més comercialitzada, provinent d'Egipte, l'Índia i la península

d'Aràbia.

**NOTA:** extractes fets amb n-hexà de *N. sativa*, *N. orientalis*, *N. hispanica*, *N. Arvensis*; i l'extracte fet amb clorform de *N. hispanica* tenen una gran eficàcia (>80%) contra la COX-1. Per altra banda, extractes fets amb n-hexà de *N. orientalis*, *N. arvensis*, *N. hispanica* són més eficaços contra la COX-2, quan la concentració és del voltant de 100 microg/mL.

## HISTÒRIA

Els hitites en feien servir ja 1650 anys abans de Crist: tomba del rei a Boyali Höyük. És citada a la Bíblia al llibre d' Isaïes 28:25,26,27. Les llavors es troben a la tomba de Tutankamon. Els romans empraven les llavors com a condiment picant, per exemple, al pa. Plini el Vell (segle I d. C.) recomanava les llavors contra el mal de cap i problemes respiratoris. Cleopatra emprava el seu oli per a abellir el cutis. Hipòcrates la recomanava contra afeccions digestives i hepàtiques. Dioscòrides (segle I d.C.), proposava posar les llavors en cataplasma sobre el front per alleujar el mal de cap, o barrejades amb unguent irí, aplicades dins el nas, per a millorar la vista afectada per cataractes. També les llavors xafades amb vinagre per fer desaparèixer les pigues i els bonys. Barrejades amb orina fermentada, per guarir les berrugues (prèviament punxades pel voltant). Cuites amb teia i vinagre, glopejant-ho, contra el mal de queixal. Barrejades amb aigua i aplicades sobre el llambroc, per expulsar els cucs intestinals rodons. Olorades, triturades, contra la coriza. Begudes amb vi, contra l'asma; i amb aigua, contra les picades d'aranya. Beguda llur infusió, reconeixia que era molt diürètica, emmenagoga i galactagoga. Els fums, per fer fugir les serps. A part, la *Nigella sativa* és citada també en alguna versió de l'Alcorà\*. Carlemany propugnava tenir-ne als jardins de plantes medicinals. Avicenna la recomanava contra el desànim, la dispnea, el grip, i problemes de la pell com ara berrugues i vitiligo. Andrés de Laguna (segle XVI) afegeix a la versió original de Dioscòrides, que els fums de les llavors foragiten puces, mosquits i mosques.

\* Hazrat Muhammad, el profeta de l'islam, assegura que la *Nigella* pot curar totes les malalties, excepte la darrera.

## PROPIETATS

- Afrodisíaca
- amebicida
- analgèsica
- anestèsica
- ansiolítica (apuja GABA, triptòfan i serotonina, abaixa 5-HIAA, MDA i NO)
- antiartrítica
- antiasmàtica
- antibiòtica (sinèrgica amb molts altres, i eficaç contra bacteris resistents; augmenta absorció intestinal de l'amoxicilina)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387228/>
- **bacteris:** (inhibeix la P-glicoproteïna)
  - *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus*
  - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
  - *Bacteroides fragilis* (parcial)
  - *Bacteroides thetaiotaomicron* (parcial)
  - *Clostridium difficile* (parcial)
  - *Clostridium perfringens* (parcial)
  - *Cronobacter sakazaki* (timoquinona)
  - *Enterococcus faecalis*
  - *Escherichia coli* (cepes resistents)
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Listeria monocytogenes* (parcial)
  - *Micrococcus lysodeikticus*
  - *Mycobacterium tuberculosis*
  - *Porphyromonas* sp.
  - *Proteus* sp.
  - *Pseudomonas aeruginosa* (parcial)
  - *Salmonella enterica*
  - *Salmonella typhi*
  - *Sarcina lutea*
  - *Staphylococcus aureus*, *MRSA* (inhibeix la P-glicoproteïna)
  - *Staphylococcus epidermidis*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Streptococcus pyogenes*
  - *Veillonella* sp.
  - *Vibrio parahaemolyticus*
- **virus:** citomegalovirus, HCV, HIV;
- **fongs:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884215/>
- *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cladosporium* sp., *Chrysosporium evolceanui*, *Chrysosporium tropicum*, *Critpococcus albidus*, *Criptococcus laurentii*, *Drechslera hawiensis*, *Epidermophyton floccosum*, *Fusarium graminearum*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium nivale*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, *Issatchenkia orientalis*, *Madurella mycomatis*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Penicillium veridicatum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton simii*.
- **protozous:** *Babesia*, *Blastocystis*, *Eimeria stiedae*, *Leishmania*, *Plasmodium berghei* (amb sinergia amb la cloroquina), *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium yoelii*, *Trichomonas vaginalis*, *Tripanosoma evansi* (amb cisplatí, millor);
- **helminths:** àscaris, cercària, cestodes, fasciola, miracidi, nematodes, *Schistosoma mansoni*
- 
- anticancerosa
- anticonceptiva (2g/Kg p.o. extracte amb hexà)
- anticonvulsiva

- antidiabètica (millor encara amb picolinat de Crom i *Cinnamomum cassia*)
- antiepilèptica
- antiespasmòdica
- antifúngica (superior a l'amfoterecina B)
- antigenotòxica
- antihelmíntica
- antihiperlipidèmica
- antihistamínica
- antiinflamatòria: redueix NO, IL-1, COX-1, COX-2, HDAC, IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, gamma-IFN, PGE2, COXs, 5-LPO, NF-kappa-B, fosforilació de l'Akt (proteïna-cinasa B), c-JUNK, MAPK-p, NLRP3, IL-18, caspasa-1, ROS. Augmenta hemooxigenasa-1, NAD(P)H-quinona-oxireductasa-1, GSH-ST, glutamat-cisteïna-ligasa
- antioxidant: estalvia ADA, CAT, MPO, LPO, GSH, GSH-ST, Gpx, SOD, NO, MDA, CGD, IL-1beta, IL-6, TNG-alfa, IFN-gamma, PGE2 (protegeix dels efectes de la radioteràpia)
- antiparasitària
- antipsicòtica
- antireumàtica
- antisèptica
- antitrombòtica
- antitumoral (fins i tot font al metilcholantrè)
- biliar
- broncodilatadora
- cardioprotectora (fins i tot front a doxorubicina i/o isoproterenol)
- carminativa
- circulatòria (abaixa pressió sistòlica, IL-6, SOD; prevé davallada nombre de plaquetes i protrombina; redueix colesterol total i la tiroglobulina; minva la fibrosis perivascular i cardíaca)
- colagoga
- cordial
- depurativa
- desintoxicant
- desodorant
- diürètica
- emmenagoga
- espasmolítica
- espermastàtica (20 micrograms/mL de timoquinona)(genoprotectora front a la calor, al clorpirifos, al metotrexat, a la nicotina, al tetraclorur de Carboni)
- estimulant
- febrífuga
- galactagoga

- gastroprotectora: abaixa acidesa, pepsina, LPO, LDH, MDA, MPO, UI, i apuja mucina, GSH, GSH-ST Gpx, NO i SOD; no altera la CAT; protegeix de les lesions a la mucosa pel benzopirè, pel cisplatí, pels corticoides o per l'etanol.
- hepatoprotectora (manté baixos nivells d'ALT, AST, LDH, TAC, CAT, MPO, TOS, OSI, ROS; protegeix de les aflatoxines, de l'atorvastatina, del bisfenol A, del bromobenzè, del carbenzadim, de la ciclofosfamida, al clorur d'Alumini, del dextrametorfà, de la dietil-nitrosamina, de la doxorubicina – millor encara afegint-hi gingebre i regalèssia – de l'etanol, del fipronil, de la isoniacida, del paracetamol, del paraquat, propiltiouracil, del mancozeb, del metotrexat, de la morfina, del paracetamol, de la tartrazina, de la tioacetamida, del tramadol, del valproat sòdic; evita danys després d'incisions) (apuja la quinona-reductasa i la glutatió-transferasa)
- hipocolesterolemiant (doble el colesterol HDL, i rebaixa ala meitat el LDL)
- hipoglucemiant (inhibeix absorció intestinal de la glucosa)
- immunoestimulant: apuja gamma-IFN, Ig2, IgG1 i CD4, augmenta activitat de les NK i la ràtio T4/T8; apuja la ràtio Th2/Th1; compensa efecte de l'oxitetraciclina.
- inhibidora de la topoisomerasa-II
- inotròpica
- neuroprotectora (fins i tot front a l' 1-metil-4-fenil-piridini, a l'acrilamida, a l'amoní, a l'Arsènic, al ciprofloxací, al cisplatí, al clorur d'Alumini, a la D-galactosa, del lindane, del Liti/pilocarpina, al pentilèntetrazol, al Plom, a la rotenona, i al toluè) (protegeix mastòcits durals) (reduïx astrogliosi als nuclis caudat i acumbent, evitant descontrol motor de l'haloperidol).
- nootròpica (augmenta la intel·ligència)
- panacea\*
- parasimpàtic-lítica (almenys a les artèries i al cor)
- preventiu d'accidents vasculars cerebrals
- protectora arterial (millora dilatació i contracció)
- protectora eritrocítica (del clorur d'Alumini, del diazinon, etc.)
- protectora parcial contra el formaldehid
- protectora intestinal (*de l'azoximetà, del cisplatí*)
- protectora mamària (contra 7,12-dimetil-benzantracè)
- protectora ocular (còrnia) (front el formaldehid)
- protectora pancreàtica (dels inhibidors de la proteasa del HIV)
- protectora pulmonar (abaixa LT4 a la tràquea, inflamació bronquiolar, infiltració alveolar, la freqüència i intensitat dels atacs d'asma, i els NOS; apuja proteïna surfactant D, i la capacitat pulmonar. Evita fibrosis provocada per bleomicina. Protegeix parcialment del Cadmi i del gas mostassa).
- protectora renal / cística: manté baixos els nivells de creatinina, BUN, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, urea, MDA, NO, ROS, OSI, TOS; augmenta els nivells de TAC, SOD, Gpx; protegeix del 4-nonil-fenol, de l'àcid acetil-salicílic, de l'àcid tiobarbitúric, de l'adriamicina (amb cúrcuma), del bromat potàssic, del bromobenzè, del Cadmi, del carboplatí, de la ciclosporina, del cisplatí, de la gentamicina, de l'haloperidol, del nitrit sòdic, del paracetamol, del propil-tiouracil, del nitril-triacetat fèrric)
- protectora testicular (front a acetamiprid, morfina i Plom)
- radioprotectora (radiació ionitzant/ radioteràpia))

- regeneradora pancreàtica
- reguladora de la pressió arterial
- rejuvenidora
- re-mielinitzant (cerebel, etc. )
- repel·lent d'insectes (i llurs larves) (*Callosobruchus*, formigues, mosquits, mosques, paparres, pols, puces, etc.)
- repel·lent de serps
- sudorífica
- uricosúrica
- VO2 max (l'apuja)
- vulnerable

## APLICACIONS

- abscessos
- acne
- aftes bucals
- albuminúria
- al·lèrgies respiratòries o alimentàries
- Alzheimer (preventiu)
- amenorrea
- amigdalitis
- anèmia falciforme (amb vitamina E)
- angina de pit (preventiva)
- anorèxia
- ansietat (apuja el GABA, el triptòfan i la 5-OH-triptamina)
- arítmies
- artritis al genoll (dolor) UE oli
- artritis reumàtica
- asma
- aterosclerosi
- barbs
- berrugues
- Bilhàrzia
- bronquitis
- cabell debilitat
- càlculs renals (oxalats)
- càncer (vegi's més avall)



- cansament per exercici intens
- cataractes (instil·lació pel nas)
- catarro
- celíacs
- ciàtica
- cirrosi hepàtica
- còlera
- colesterol alt (abaixa el colesterol LDL i apuja el colesterol HDL) (efecte bo similar a la simvastatina, però sense els seus efectes dolents)
- còlic biliar
- còlics
- colitis
- còlon irritable
- conjuntivitis
- contractures musculars
- contusions
- cor dèbil o malalt
- cremades
- cucs intestinals
- depressió nerviosa
- dermatitis
- dermatitis herpetiforme de celíacs
- dermatitis atòpica (UE oli)
- deshidratació
- diabetis I, II (amb carnitina i àcid alfa-lipoic)
- diarrees (infecciosa, al·lèrgica)
- disenteria
- dislipidèmia (indueix l'expressió de la PPAR $\alpha$  x 9; i la del RXR $\alpha$  x 2.5)
- dismenorrea (dolor de la regla)
- dispèpsia
- dolors
- Ebola?
- èczema (en especial el de les mans)
- edema a l'hipocamp
- emfisema pulmonar OE (oli essencial)
- encefalomièlitis
- eosinofília pulmonar
- epilèpsia

- EPOC (OE: per l'acció del carvacrol sobre l'elastasa dels neutròfils)
- esclerosi múltiple
- espasmes
- espina dorsal lesionada
- esteatosis hepàtica
- faringitis
- febres després del part
- febre amb neutropènia per tumors cerebrals infantils
- ferides (oli + mel)
- ferides a la boca
- fibrosarcomes
- fibrosi bucal submucosa
- fibrosi perivascular
- fibrosi post-operatòria
- fibrosi pulmonar (amb metil-prednisolona) (també la causada pel paraquat)
- fibrosi renal
- flat
- fongs
- fructosa (dieta amb molta/massa)
- furúncols
- gastritis per estrès
- gingivitis
- glaucoma
- gota
- grip (amb sinergia amb la vacuna)
- halitosi
- Hashimoto (estalvia TSH i anticossos tiroideus / peroxidases /combina bé amb l'imprescindible levotiroxina)
- *Helicobacter pylori* (amb mel)
- hemorroides
- hepatitis B, C
- hidrofòbia (ràbia)
- híper-amonèmia
- híper-homocisteïnèmia
- hiperòxia (displàsia bronc-pulmonar de neonats prematurs tractats)
- hipertensió
- hipervitaminosi (intoxicació per excés de vitamines)
- hipoclorhídria gàstrica (aquília)

- HIV-1 (la planta, o la mateixa mel monofloral, o la decocció de les llavors 10 mL)
- icterícia
- immunodeficiències
- indigestió
- infeccions de gola
- infeccions pulmonars
- infeccions urinàries
- infertilitat masculina (també ajuda a reviure els espermatozous congelats)
- insomni
- isquèmia
- isquèmia musculatura femoral
- laringitis
- leishmaniosi (cutània)
- lepra
- leucorrea
- mal d'esquena
- mal d'estómac
- mal de cap
- mal de panxa
- mal de queixal
- mala salut en general\*
- malalties de transmissió sexual
- malària
- mareig
- Marihuana (atàxia cerebel/hipocamp)
- mastàlgia (dolor a les mames)
- memòria decadent
- meningitis
- menopausa
- metàstasi hepàtica (OE)
- migranyes
- miringosclerosi (al timpà)
- mucositis per radioteràpia (oli)
- neuritis
- obesitat abdominal
- olfacte perdut (junt amb *Acorus calamus* L., *Allium cepa* L., *Allium sativum* L., *Aloe* spp., *Cinnamomum cassia* (L.) J.Presl, *Lavandula stoechas* L., *Mentha longifolia* (L.) L., *Peganum harmala* L., *Piper nigrum* L. *Zingiber officinale*)

- orquitis
- ossos trencats
- osteopènia diabètica
- osteoporosi a la menopausa
- ovari poliquístic
- paràlisi infantil
- paràsits (polls, puces, etc.)
- Parkinson
- pell atòpica (9 llavors/dia)
- periodontitis (amb *Boswellia serrata*)
- picor anal
- pigues
- post-part
- preeclàmpsia (hipertensió en l'embaràs)
- pressió arterial descompensada
- psoriasi
- pulmonia
- pulmonitis per fum de tabac / fums de gas-oil
- quists hidatídics d' *Echinococcus*
- rabdomiosarcoma
- rampes (contractures)
- refredat (amb *Echinacea* extracte 120 mg, all en pols 100 mg, *Nigella sativa* oli 200 mg, *Panax ginseng* extracte 50 mg; vitamina C 50 mg, Zinc 7.5 mg)
- Refsum (malaltia de) (efecte parcial)
- retina debilitada (per diabetis, etc.)
- rinitis
- semen de baixa qualitat
- sialidosi tipus 1
- sida <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24311845>
- sífilis
- síndrome d'abstinència d'opioides (heroïna, metadona, morfina)
- síndrome metabòlica
- síndrome sèptica
- sinusitis
- sordesa (també la provocada per gentamicina)
- tiroiditis (prevé envelliment tiroides, normalitza nivells de vimentina i citoqueratina)
- tos
- toxicitat renal del cisplatí

- traumatismes cerebrals
- traqueïtis
- triglicèrids alts (els abaixa)
- trombocitopènia per quinina
- tuberculosi
- úlcera gastro-duodenal
- úlceres infectades
- vertigen
- vitiligo

L'oli de llavors de *Nigella* (2-4 g /dia) (i encara més la timoquinona 10 mg/Kg/dia) estan molt recomanats contra diversos tipus de **c à n c e r**: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584300/>

1. abdominal
2. ascites d' Ehrlich
3. boca
4. bufeta de l'orina
5. cèl·lula escamosa (amb sinergia amb radioteràpia)
6. colangio-carcinoma
7. còlon
8. esòfag (amb cisplati)
9. estómac
10. fetge (combina bé amb doxorubicina)
11. general
12. genital
13. glioblastoma
14. intestinal (duodè)
15. laringe
16. limfàtic (leucèmies limfoblàstiques, leucèmies mieloides, limfomes, mieloma múltiple)
17. mama (amb sinergia amb piperina, sulphorafan i tamoxifen)
18. matriu (cervical)
19. nasal
20. osteosarcoma (amb sinergia amb el Seleni)
21. ovari
22. pàncrees
23. pell
24. pròstata
25. pulmó
26. recte
27. ronyó
28. sarcoma
29. ull

### Timoquinona: accions contra alguns càncers

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584300/>

Tipus de càncer	Línies cel·lulars	Model animal	Mecanismes d'acció
Leucèmia aguda limfoblàstica	CEM-ss		Genera ROS i HSP70, abaixa Bcl-2, apuja Bax, activa caspases 3, 8
Càncer de bufeta	T24		Atenua mTOR, inhibeix PI3K/Akt
Càncer de mama	MDA-MB-468, T47D		Interfereix amb PI3K/Akt i promou aturada a G(1)
Càncer de mama	MCF-7		Apuja p53
Càncer de mama	BT549		Abaixa TWIST1 i EMT
Càncer de mama		ratolí	Inhibeix NF-κB; abaixa p38 MAPK via generació de ROS; inhibeix TWIST1 i regula EMT (transició)
Càncer de coll de matriu	HeLa		Inhibeix serina/treonina cinasa Plk1
Càncer de còlon	HCT116		Indueix apoptosi a l'apujar Bax i inhibir Bcl-2, i activar caspases -9, -7 -3 i induir l'escissió al PARP; bloca STAT3 a l'inhibir la fosforilació mediada de JAK2- i Src per la EGFR tirosina cinasa.
Càncer de còlon	CPT-11-R LoVo		Indueix la autofàgia no dependent de caspases
Càncer de còlon		Rata	Exerceix estrès oxidatiu
Càncer de còlon		ratolí	Retarda creixement tumoral, redueix invasió i afavoreix apoptosi
Càncer de còlon	HCT116, DLD-1, HT29		Es lliga a l' oncogen PAK1, canvia la conformació i la funció de bastida i interfereix

Càncer col·lo-rectal	HCT116, DLD-1, HT29		amb la via RAF/MEK/ERK1/2 i controla el creixement del càncer
Colangio-carcinoma	TFK-1, HuCCT1		Abaixa PI3K/Akt i NF- $\kappa$ B, i els productes dels gens regulats: p-AKT, p65, XIAP, Bcl-2, COX-2, VEGF
Poliposis adenomatosa familiar		ratolí	Interfereix amb la progressió del pòlip mitjançant la inducció de l'apoptosi específica i la modulació del Wnt per l'activació de la GSK-3 $\beta$
Càncer d'estómac	HGC27, BGC823, SGC7901		Inhibeix la fosforilació del STAT3, associada amb la reducció en l'activitat del JAK2 i c-Src, Bcl-2, ciclina D, survivina, VEGF
Càncer d'estómac		ratolí	Abaixa STAT3
Glioblastoma	M059K, M059J		Indueix danys al ADN, l'atríció del telòmer, inhibint la telomerasa (i la mort cel·lular)
Glioblastoma	U-87, CCF-STTG1		Abaixa FAK, associat a reducció de fosforilació de l'ERK i la secreció de MMP-2 i MMP-9, i així inhibeix la migració cel·lular i la invasió.
Hepatocarcinoma	HepG2		Estimula l'expressió del pro-apoptòtics Bcl-xS i TRAIL, i inhibeix l'expressió del gen anti-apoptòtic Bcl-2, i inhibeix el NF- $\kappa$ B i IL-8
Hepatocarcinoma		Rata	Abaixa l'expressió d'enzims antioxidants com ara la Glutatió-peroxidasa, la glutatió-S-transferasa i la catalasa (CAT); regulat la transició G1/S
Càncer de pulmó	A549		Redueix la fosforilació de l'ERK1/2 i controla la proliferació i migració
Mieloma múltiple	U266, RPMI8226		Inhibeix la fosforilació de la IL-6 / STAT3, i així inhibeix l'activació de c-Src i JAK2. També inhibeix l'expressió dels

			productes regulats pel STAT3: D1, Bcl-2, Bcl-xL, survivina, Mcl-1, VEGF
Leucèmia murina	WEHI-3	ratolí	Incrementa l'apoptosi primerenca a l'apujar el Bcl-2 i abaixar el Bax.
Leucèmia mieloide	KBM-5		Suprimeix l'activació del NF-κB induït pel TNF-α, i així inhibeix l'activació de la I-κB alfa cinasa, I-κB alfa fosforilació, I-κB alfa degradació, p65 fosforilació, p65 nuclear translocació, i NF-κB expressió depenent dels gens. També abaixa l'expressió dels gens anti-apoptòtics regulats pel NF-κB: IAP1, IAP2, XIAP Bcl-2, Bcl-xL, i ciclina D1, COX-2, i c-Myc, i MMP-9 i VEGF
Càncer de boca	T28		Abaixa proliferació de l'activador del p38 / MAPK
Osteosarcoma	MG63		Genera ROS
Càncer de pròstata	LNCaP		Antioxidant anticancerós
Càncer de pròstata	DU145, PC-3, LNCaP		Inhibeix la síntesis d'ADN i la proliferació
Càncer pancreàtic	FG/COLO357, CD18/HPAF		Abaixa l'expressió del MUC4 per la via proteasòmica i indueix apoptosi a l'activar les vies JNK i p38 /MAPK
Càncer pancreàtic		ratolí	Abaixa MMP-9, XIAP
Carcinoma de cèl·lula escamosa		ratolí	Inhibeix la proliferació cel·lular i indueix l'apoptosi a l'inhibir les fosforilacions del Akt i del JNK

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584300/>

## CONDIMENT

El sabor de les llavors o de l'oli de les llavors ve a ser una barreja del de la farigola, nou moscada, alls, orenga i pebre. Es pot emprar escalfant les llavors en una pella seca o amb una mica d'oli uns



moments. O, potser encara millor, escalfant-les 3 i 1/2 minuts al microones. Dona gust a albergínies, carabassa i altres verdures. El «panx foram» o «panx foron» és una barreja per condimentar verdures o carns, que consta de llavors de fenigrec, comí, mostassa negra, fonoll i calonge. És típica de Bangladesh, els estats occidentals de l'Índia i el Sud del Nepal i Sikkim. A Palestina de les llavors se'n fa una pasta anomenada «qizha», una mica picant i amargant. A Armènia les llavors s'empren per aromatitzar un formatge en forma de espagueti (doblegat gairebé com els antics scubi-dubi), anomenat «majdouleh» o «majdouli». Un altre formatge aromatitzat amb llavors de calonge (fins el 2%) és el Erzincan Tulum (fet amb llet d'ovella), de Turquia. La llet de camella combina molt bé amb l'oli de calonge, en especial de cara a desintoxicar el fetge i els ronyons. Una dieta normal enriquida amb llavors de calonge (20 g/Kg) als pollastres els fa tenir una carn més bona, amb més àcids grassos del tipus C14:1, C18:3n-6, C20:1, C20:2 i més PUFA. Una suplementació de llavors de calonge (2-3%) a la dieta de gallines ponedores fa que pinguin més ous, més grossos, amb closca més forta i amb menys colesterol. La suplementació (12 g/dia) a les ovelles també millora la qualitat de la carn, que conté més àcids grassos 14:0, C-9 14:1, T-9 18:1, T-11 18:1.

## COM ES PREN O S'APLICA

L'oli no es pot escalfar, si volem que conservi les seves bones propietats. Es pot prendre directament (5 mL al dia) o afegint-lo a la llet, o a infusions, té, a amanides, per sobre el pa, etc. Cal guardar-lo en un recipient fosc ben tancat, amb poca càmera d'aire, o a la nevera. Si s'ha tornat ranci, és millor llançar-lo. Combina bé amb oli de fetge de bacallà, quan el que volem és regenerar el fetge o protegir els ronyons.

Les llavors (3 g) es poden menjar directament o en infusió. Per fer la infusió, es deixen reposar 3 g de llavors en aigua recent bullida (200 mL), durant uns 10-15 minuts i es filtra. La infusió és força diürètica. Contra el mal a les genives o a les dents es pot fer la decocció de 5 g de llavors per 400 mL d'aigua durant 3 minuts. Es deixa reposar 10 minuts abans de filtrar i refredar més.

En tot cas, degut al seu efecte hipoglucemiant, és millor prendre l'oli o les llavors junt amb el menjar, o després de menjar.

## PREPARATS DE LABORATORI

NANOCÀPSULES: es poden fabricar amb timoquinona, etilenglicol i *chitosan*, i tenen una mida d'entre 100 i 300 nm. O també a partir de l'oleoresina obtinguda amb llavors i hexà. La resina s'emulsiona amb aigua *goma aràbiga* maltodextrina. Després s'encapsula en pols assecant-la en forma d'esprai, amb una eficiència del 85-95%. També es poden fabricar nanopartícules mixtes d'oli essencial i or (Au). O nanopartícules bio-degradables de timoquinona fetes amb polímers hidròfils (polivinil-pirrolidona, polietilenglicol), menors de 50 nm, esfèriques i llises. També es poden fer gotetes (niosomes) amb colesterol i fosfatidil-colina o l'oli de calonge (*Nigella sativa*).

Nanopartícules de 150-200 nm poden obtenir-se amb poli-(làctid-co-glicòlid) (PLGA) i polietilènglicol (PEG)-5000.

EXTRACTE de llavors fet amb CO<sub>2</sub> supercrític a 60°C i 2500 PSI.

CARRIER: es prepara amb oli de palma hidrogenat, oli d'oliva, fosfatidilcolina, i sorbital, polisorbato 80, timerosal i aigua bidestil·lada. Les gotetes fan uns 75 nm.

TINTURA: 1:10 (llavors/ alcohol de boca rebaixat a 60°). Contra anorèxia, diarrea, dispèpsia, febre. Unes 100 gotes/got d'aigua.

### APLICACIONS TRADICIONALS

ACIDESA: Contra l'acidesa d'estómac es pren llet ben calenta amb una culleradeta d'oli de calonge i una cullerada de mel. Contra el dolor als ulls, untar la perifèria amb l'oli.

APATIA: Contra l'apatia, posar una cullerada de l'oli en un got de suc de taronja, amb una cullerada de mel i una culleradeta de gelea reial. Es pren en dejú.

BARBS: Contra els barbs i acne es fan bafs, sota una tovallola gran, amb aigua bullint on s'hagi posat una cullerada d'oli de calonge.

BERRUGUES: es punxen al voltant i després s'hi aplica un cataplasma fet amb pasta de llavors i roina fermentada.

BILHARZIA: Contra la bilharziosi, es pren formatge untat amb l'oli de calonge, i amb unes llavors també.

CABELL: Per reforçar el cabell, s'unta primer amb suc de llimona durant 1/4 d'hora. Després es renta amb xampú bo, i en acabat s'unta amb oli de calonge (a la base dels cabells). Això durant una setmana, un cop al dia. Un altre remei, quan ja queda poc cabell, es barreja una cullerada de llavors triturades, una tasseta de vinagre de poma i una culleradeta de cafè de suc d'all. S'aplica després de raspar la zona i untar-la amb oli de calonge. Es deixa tota la nit, deixant el cap tapat amb un parrac.

CÒLON IRRITABLE: Contra el còlon irritable, es pren la barreja de suc de pera amb infusió de regalèssia i una culleradeta d'oli i una de llavors.

COSMÈTICA: Un bon tractament de bellesa facial és el següent. Barrejar argila *ghassoul* amb aigua tèbia, aigua de roses, mel (1 cullerada), oli de calonge (1 cullerada) i 2 gotes d'oli essencial de llimona. Barrejar bé. Abans d'aplicar a la cara, netejar-la bé i eixugar-la. Aplicar la pasta homogènia fent cercles petits. Deixar-la posada uns 10 minuts a la cara. En acabat, esbandir amb aigua tèbia, passar un cotó-fluix amb aigua de roses i una mica d'oli de calonge i de jojoba (o d'oliva).

CUCS: Contra els cucs intestinals es barreja una cullerada de llavors triturades. 3 grans d'all triturats, una cullerada d'oli d'oliva, una cullerada d'oli de calonge i 10 pipes de carabassa. Es

barreja tot i es pren l'endemà.

DERMATITIS: Contra malalties de la pell diverses, barrejar a parts iguals l'oli de calonge, aigua de roses, farina d'espelta, fins que quedi com una crema ben homogènia. S'aplica a la zona afectada, després d'haver-la exposat al sol i untat amb vinagre. Per prendre, unes 7-9 llavors al dia, ben mastegades, durant 2 mesos.

DIARREA: Contra la diarrea es poden prendre les llavors i l'oli amb iogurt.

FONGS: Contra fongs a la pell o mucoses, rentar les zones afectades amb vinagre de poma i en acabat aplicar l'oli de calonge.

HIPERTENSIÓ: Contra la hipertensió. Prendre una culleradeta de l'oli amb una beguda ben calenta (per exemple, infusió de fulles d'olivera), això després de menjar un gra d'all.

IMPOTÈNCIA: Contra la impotència sexual es barreja una cullerada de llavors triturades amb 100 g d'encens mascle ben triturat, 50 g d'oli de calonge, 50 g d'oli d' *Eruca vesicaria*, 50 g d'oli d'oliva i 200 g de mel. De la barreja se'n pren una cullerada en cada àpat.

MAL D' ESQUENA: Contra el mal d'esquena, es frega la part adolorida amb l'oli una mica escalfat.

MAL D' ESTÓMAC: Contra el mal d'estómac, prendre infusió de menta amb llimona i una culleradeta de l'oli.

MAL DE CAP: Contra el mal de cap es prenen les llavors junt amb les de matafaluga, i claus d'olor, barrejades dins un iogurt. Es pren i a la vegada es frega la part on hi ha el dolor amb l'oli.

MEMÒRIA: Contra la pèrdua de memòria, es pren infusió de menta de les faves, amb una culleradeta d'oli de calonge, una culleradeta de mel, i una cullerada de festuc verd.

OTITIS: Contra el mal d'orella, s'hi posen 3 gotes d'oli de calonge dins (una mica escalfat). També es pot barrejar amb oli d'oliva, una quantitat major. Sempre serà bo evitar refredar les orelles, tapant-les amb una gorra de llana.

REFREDAT: Un remei contra el refredat és prendre una culleradeta d'oli de calonge amb una cullerada de mel i una de suc de llimona (calent).

SINUSITIS: Contra la sinusitis, instil·lar pel nas aigua de mar barrejada amb unes gotes de l'oli.

TOS: Contra la tos es poden combinar tres tractaments: untar el pit amb l'oli, prendre 3 cullerades d'oli al dia, i fer bafs amb aigua bullint i una mica d'oli, ajudats d'una tovallola gran. També es poden prendre les llavors (una cullerada rasa, amb mantega).

ÚLCERA: Contra la úlceres gastro-duodenal es barreja una cullerada de l'oli amb una tasseta de mel i una cullerada de closca de magrana triturada. Se'n pren una cullerada en dejú, junt amb un got de llet, durant molts dies.

## TOXICITAT I INTERACCIONS

En ratolins, l'oli de calonge per via oral resulta mortal a la meitat d'ells quan es dona en dosis al voltant de 30 g/Kg p.o (per boca) i 2 g/Kg i.p.(injecció intraperitoneal). En rates, la timoquinona resulta igualment tòxica a dosi al voltant de 1g/Kg. L'extracte aquós de les llavors a grans dosi (20 g/Kg) pot provocar aprimament i afectar el fetge, la qual cosa es detecta per la pujada de les transaminases. En humans, a algunes persones els pot provocar basques l'oli o les llavors. També se'n donat alguns pocs casos d'al·lèrgia de contacte. I un cas a Turquia de fallada renal en una persona diabètica que prenia l'oli.

La DL50 de la timoquinona i.p. en ratolins és de 105 mg/Kg o, p.o. de 870 mg/Kg. En rates, la LD50 és de 57 mg/Kg i.p. i 794 mg/Kg p.o. Co que la timoquinona ofereix bones prestacions a dosis de 10 mg/Kg, no sembla un tractament perillós.

Uns recomanen prendre calonge a les embarassades, i els altres el contrari. D'altres han escrit que és una planta molt tòxica, de la qual no se n'ha ni de parlar. Potser ho diuen perquè en alguns llibres està la mateixa pàgina que l' *Aconitum*. De tota manera, sembla ser que dosis orals de 10-100 mg/Kg de timoquinona no produeixen efectes tòxics en general. En el cas que l'administració sigui i.p. les dosi tolerades de timoquinona solen estar entre 15 i 20 mg/Kg.

*Nigella sativa*, o els seus preparats (oli verge, oli essencial, llavors triturades, timoquinona) interactuen com antagonistes de: ciclosporina A, col·lagen, dexametorfà, etanol, indometacina, L-arginina, metil·lina, oxitocina, paracetamol, vacuna tifoide.

I actuen en sinergia amb: 5-fluorouracil, àcid alfa-lipoic, amoxicilina, antiasmàtics, cisplatí, curcumina, doxorubicina, estreptomina, gemcitabina, gentamicina, ifosfamida, L-carnitina, omeprazol, oxaliplatí, parathormona, raigs-gamma (càncer de mama), tamoxifèn, temozolomida.

Efectes millorats de la combinació de timoquinona amb els agents de quimioteràpia:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466966/>

- **5-fluorouracil:** quimio-sensibilització, atenuació de la formació del tumor. Inhibeix l'expressió del precancerosos NF-kB, iNOS, VEGF, Wnt, beta-catenina, COX-2, TBRAS i incrementa l'expressió els antitumorígens TGF-beta1, TGF-betaRII, DKK-1, CDNK-1A, Smad4, Gpx.
- **Àcid zoledrònic:** la sinergia augmenta l'efecte citotòxic envers l'ADN (fragmentació) També s'incrementen les caspases 3, 7, a la línia del càncer de pròstata PC-3.
- **Artemisinina:** augmenta la producció de ROS i el dany a l'ADN (en càncer de còlon).
- **Bortezomib:** increment de l'activitat anticancerígena, inhibició de la proliferació cel·lular i inducció de l'apoptosi. S'activa la caspasa-3 i les clivelles al PARP, i es modulen marcadors d'angiogènesi: Bcl-2, p65, Ki-67, VEGF, i s'activa la supressió de l'activació o fosforilació del STAT3 (el mieloma múltiple).
- **CB 1954 (5-(Aziridin-1-il)-2,4-dinitrobenzamida):** 140 mg/Kg combinada amb 10 mg/Kg de timoquinona fan que el fetge no quedi afectat i que s'incrementi el potencial reductor de tumors,

almenys als mamaris 66 cl-4-GFP.

- **Cisplati:** inhibeix la formació del tumor, redueix l'expressió dels marcadors de proliferació, estimula el trencament de la doble hèlice d'ADN i estimula l'apoptosi; redueix la toxicitat als òrgans, això a nombrosos tipus de càncer: còlon, ovaris, coll de matriu, pulmó. Es limiten els factors pro-angiogènics: c-Myc i les proteïnes anti-apoptòtiques: Bcl-2, mitjançant la inhibició del NF-kB, i disminueixen els marcadors de proliferació, i augmenten les clivelles a l'ADN i l'apoptosi.
- **Docetaxel:** citotoxicitat i apoptosi. La potenciació de la disrupció dels microtúbuls està mediada per una pujada dels gens supressors tumorals com el p21 o el Brca1, la inducció de factors pro-apoptòtics, la inhibició del creixement de les cèl·lules canceroses i dels senyals promotors de supervivència com PI3K/Akt i MAPK/ERK.
- **Doxorubicina:** activitat anticancerosa, inhibició del creixement tumoral i més apoptosi, i menys toxicitat als òrgans. Pot vèncer la resistència a la doxorubicina per part d'alguns càncers de mama (MCF-7/DOX). Minven les reguladors de la supervivència i l' Akt fosforilat o el Bcl-2 fosforilat. S'incrementen l'expressió del PTEN i dels marcadors apoptòtics (Bax), les caspases partides i el PARP partit. Augmenta l'expressió de les proteïnes p53 i p21 i s'atura el cicle a G2/M. Hi ha una quimio-potenciació en la leucèmia limfoblàstica aguda, al melanoma, al càncer de còlon, i de coll de matriu. Els efectes citotòxics fan que hi hagi menys creixement tumoral, menys senyals de supervivència.
- **Gemcitabina:** quimio-sensibilització, major apoptosi i inhibició del creixement tumoral.
- **miR-34a:** inhibició de les vies de metastasi. Ajuda en la inhibició de la transició pels factors EMT-Tfs, TWIST1, SLUG, NOTCH1.
- **Oxaliplati:** resistència reduïda i efectes citotòxics (amb dosis inferiors a les terapèutiques); prevenció dels efectes col·laterals de la quimioteràpia. S'inhibeix el creixement tumoral, mitjançant la reducció del NF-kB, Bcl-2, survivina, COX-2. S'incrementa l'apoptosi i minva la proliferació tumoral (al càncer pancreàtic) i s'incrementa la quimio-sensibilitat. Afegint 5-FU la quimio-sensibilitat s'incrementa encara més, sense efectes col·laterals nocius.
- **Paclitaxel:** inhibició del creixement de les cèl·lules canceroses i increment de la citotoxicitat. La potenciació de la disrupció dels microtúbuls està mediada per una pujada dels gens supressors tumorals com el p21 o el Brca1, la inducció de factors pro-apoptòtics, la inhibició del creixement de les cèl·lules canceroses i dels senyals promotors de supervivència com PI3K/Akt i MAPK/ERK.
- **Tamoxifèn:** apoptosi i efectes citotòxics. Als càncers de mama triple-negatius es venç la resistència al tamoxifè, mitjançant la interferència de la proteïna inhibidora de l'apoptosi (XIAP) en la inducció mediada per l' Akt.
- **Temozolamida:** inhibeix el creixement cel·lular i indueix l'apoptosi (U87MG) i fa minvar la MMP-2 i la MMP-9, però incrementa les clivelles a l'ADN i l'aturada del cicle cel·lular i l'apoptosi, i inhibeix la proliferació i l'activitat de la telomerasa, és a dir, promou l'atrició dels telòmers. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5048126/>
- **Topotecan:** quimio-potenciació, activitat antitumoral a dosi no citotòxiques.

## FISIOLOGIA

Les **llavors** de calonge (*Nigella sativa*) mostren activitat quimio-preventiva contra l'estrès oxidatiu, proliferació cel·lular, i càncer als ronyons, provocats pel nitrilo-acetat fèrric. Provoquen també una disminució de la gamma-glutamil-transpeptidasa (GGTP), de la peroxidació lipídica (MDA=malondialdehid), de la xantina oxidasa, de radicals peròxid, d'urea a la sang, de creatinina al sèrum, de la síntesis d'ADN, i de la incidència de tumors. En canvi, augmenten el glutatió i els seus enzims antioxidants relacionats. La carcinogènesis induïda pel dimetil-benzantrazè a les mames (de rates) queda reduïda (nombre i mida) per la ingesta de llavors de Calonge, junt amb els nivells de marcadors tumorigènics (àcid siàlic sèric, àcid siàlic lligat a lípids), els desperfectes endocrins (prolactina, estradiol, progesterona), l'apoptosi (TNFalfa sèric, caspasa-3, fragmentació de l'ADN) i la peroxidació lipídica i l'òxid nítric. També promocionen (les llavors de *Nigella sativa*) la supervivència de les cèl·lules MCF-7 (de mama) amb o sense H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Per altra banda, l'**oli** de les llavors redueix la incidència de les criptes aberrants al còlon provocades pel 1,2 dimetil-hidrazina. L'oli de llavors de Calonge controla el creixement dels tumors sòlids, inhibeix la metastàsis al fetge, i millora la supervivència (almenys a les rates de laboratori). Pel que fa a la distribució dels oligoelements principals, la suplementació amb oli de calonge (60-120 mL/Kg pes corporal) altera la seva concentració als teixits (de les rates). Amb dosis que duren pocs dies, minven Cr, Mn, Ni, Cu, Zn però pugen Co, Na, Mg, K. El Calci varia d'un teixit a l'altre. Amb dosis que duren molts dies, minven Cr, Fe, Mn, Cu i en canvi pugen Co, Na, Mg, Ca; Ni i Zn varien d'un teixit a l'altre. Amb dosis majors pugen Fe, Ni, Zn, K, Ca, Mg, i minva Cr; i varien Cu, Co, Na. Respecte a la potencial formació de fibrina als endotelis dels vasos sanguinis, l'oli de calonge modula la formació de trombus i la fibrinolisis a la vena umbilical i a l'artèria uterina humanes. A 50 micrograms/mL determina un increment al t-PA (*tissue-type plasminogen activator*). L'inhibidor tipus 1 de l'activador del plasminogen incrementa el medi condicionat. A 100 micrograms/mL hi ha un canvi gran en la quantitat de l'antigen t-PA produït per ambdós tipus. A més d'inhibir el t-PA, l'oli de calonge inhibeix el u-PA (*urokinase-type plasminogen activator*) i el PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*). Quan cèl·lules sub-confluents HT1080 són condicionades per l'oli de calonge (fins a 200 micrograms/mL), s'observa una davallada al t-PA i a l'antigen PAI-1. L'oli, doncs, abaixa el potencial fibrinolític en les cèl·lules de fibrosarcoma humà i això implica una inhibició del potencial invasiu i de la metastàsis tumoral. L'oli de calonge (amb timoquinona i nigel·lona) inhibeix els productes de la 5-LOX als leucòcits polimorfonuclears, com ara els derivats del 5-HETE (a 25 microg/mL IC<sub>50</sub>). La nigel·lona sola ho fa a IC<sub>50</sub> de 12 microg/mL. La timoquinona sola inhibeix la LOC-5 a IC<sub>50</sub> de 0.2 microg/mL i el 5-HETE a 0.3 microg/mL.

Per altra banda, l'**oli essencial** (OE) o l'extracte fet amb etil-acetat resulten citotòxics contra les cèl·lules del mastocitoma P815, o les del ronyó verdes (cèl·lules de Vero). L'oli essencial de la *Nigella sativa* té propietats immunomoduladores i citotòxiques. Rates posades a prova amb antigen tifoide quan són tractades amb l'oli essencial mostren canvis al sèrum, a les cèl·lules immunològiques perifèriques i als esplenòcits. La tasa d'antícosos disminueix a la meitat (2580 passa a 1280). El nombre de monòcits i esplenòcits disminueix significativament. Però el de limfòcits i monòcits perifèrics augmenta. L'oli essencial s'ha testat en línies cel·lulars de càncers: SCL (155); SLC-6 (185); SLC-37'6 (120); NUGC-4 (384); i en la línia de fibroblasts 3T6 (287).

(Entre parèntesis la LC50 en micrograms/mL). L'oli essencial (en rates Wistar), afegit a la dieta, fa que es redueixin els tumors al còlon, a l'esòfag, a l'estómac, als pulmons.

El principal principi actiu de les llavors de Calonge és la **timoquinona**. Es troba també a la *Monarda* o al *Juniperus*. La timoquinona protegeix dels danyos sobre l'ADN causat per l'azoximetà. El Coure lligat a la guanina de l'ADN és el que causa un trencament de la cadena. La timoquinona pot evitar-ho. Pot actuar com un estabilitzador de l'ADN quàdruple i contribuir a la inhibició de la telomerasa i a la proliferació del càncer. Per altra banda, la timoquinona en altres condicions (a les cèl·lules del glioblastoma) pot induir el dany a l'ADN i l'atrició dels telòmers sense afectar a les cèl·lules sanes. Pot afectar la síntesis d'ADN en cèl·lules (LNCaP, C4-B, DU145, PC-3) canceroses, llur proliferació, llur viabilitat, i en canvi no afectar a altres cèl·lules normals (BPH-1 de l'epiteli prostàtic, per exemple).

La timoquinona protegeix de la peroxidació lipídica. Paradoxalment la timoquinona actua estant en dosi baixes com a antioxidant i anti-apoptòtica a les cèl·lules sanes i, estant en dosis altes, com a pro-oxidant i pro-apoptòtica a les canceroses. De fet indueix la inhibició selectiva del proteasoma, abaixa l'expressió de la MUC4 (glicoproteïna mucina 4) a través de la via del proteasoma, i indueix l'apoptosi (en cèl·lules pancreàtiques canceroses) mitjançant l'activació de les vies del JNK i del MAPK. Normalment la MUC4 està expressada de forma aberrant a les cèl·lules canceroses pancreàtiques i això contribueix a la regulació de la diferenciació cel·lular, la proliferació, la metastàsis i la quimio-resistència.

La timoquinona inhibeix la formació de leucotrièns (LTC4, LTB4) a les cèl·lules sanguínies humanes. També inhibeix la LOX-5 o el pas d' àcid araquidònic a 5-HETE. Inhibeix també l'activitat de la LTC4-sintasa o el pas de LTA4 a LTC4. En canvi no afecta a l'activitat de la LTA4-hidrolasa.

La timoquinona inhibeix la migració cel·lular de l'endoteli de la vena umbilical i el VEGF/AKT, però no actua sobre l'VEGF-R2. Inhibeix, doncs, l' angiogènesi. La timoquinona s'acobla a dianes apoptòtiques com el Trail-R, Bcl-2, MDM2, Bak, i (en major grau) el (reparador d'ADN) PARP (poli-ADP-ribosa-polimerasa). Així, la timoquinona és capaç de produir la mort cel·lular mediada per apoptosi, aturada del cicle cel·lular en fases tardanes, i d'induir danys a l'ADN. La inhibició de l'expressió del gen del PARP pot conduir a l'estimulació de la mort de la cèl·lula cancerosa. La timoquinona ocasiona la pujada dels nivells de miR-34a mitjançant el p53, i la davallada de l'expressió del Rac1. La timoquinona indueix l'apoptosi i regula els gens pro-apoptòtics i anti-apoptòtics. Abaixa la fosforilació del NF-kB i del IKKalfa/beta; redueix la metàstasi i abaixa l'activitat del ERK1/2 i PI3K. La inhibició de la metàstasi es fa principalment per l'activació del p38 i del JNK. La timoquinona, a més d'estimular l'activitat i el nombre de les NK, atura el cicle cel·lular en les fases G0/G1. Això és concomitant amb un gran augment de l'expressió de la cinasa depenent de la ciclina p16 (CDK-p16) i una davallada de l'expressió de la proteïna ciclina-d1, almenys en el papil·loma SP-1. L'aturada en G2/M està associada amb un augment de l'expressió de la proteïna supressora de tumors p53 i una davallada dels nivells de la proteïna ciclina-b1. L'acció preventiva de la timoquinona pot explicar-se per la seva capacitat d'augmentar la ràtio

bcl-4/ciclina-2(bax/bcl-2), i per abaixar la ciclina-xL.

En molts càncers el NF-kB és aberrant. Això determina la producció de citocines inflamatòries diferents de les normals i l'alliberament de factors tumorigènics. Així, doncs, atenuant les transcripcions mediades pel NF-kB, la timoquinona pot alterar la immunosupressió induïda per la inflamació en el micro-entornament tumoral. I pot restringir els processos de la formació del tumor. El transductor de senyals i activador de la transcripció STAT3 és clau en la desregulació caracteritzada per l'escassetat de senyals de perill immunològics.

En molts càncers s'activa el STAT3, la qual cosa dona lloc a la generació de cèl·lules dendrítiques i mieloides immadures. I això dona lloc a tolerància immunitària per un mal paper de les cèl·lules T, NK, neutròfils o macròfags. La timoquinona interfereix tant en la fosforilació com en la formació d'IL-6 STAT3, mitjançant la inhibició de la pujada de cinases de la via de senyals. Els progressos recents de la immunoteràpia contra el càncer donen un nou aire a la medicina amb l'administració anticossos monoclonals. Es pot capturar l'antigen tumoral, processar front a les cèl·lules dendrítiques (fora del cos), presentar a través del CMH a les cèl·lules CD4/CD8 T, de manera que es produeixin (dins el cos) molts cèl·lules T ja efectives contra el tumor. La manera més corrent de fer madurar les cèl·lules dendrítiques immadures és presentar-les a un cóctel de citocines amb TNFalfa, IL-6, PGE2, LPS, CD40 (l'ligam), IFN-alfa, IFN-gamma. La timoquinona, en algunes proves, inhibeix la maduració i dificulta l'alliberament de citocines per les cèl·lules dendrítiques estimulades per LPS. Però, en canvi, estimula l'apoptosi de les cèl·lules dendrítiques mitjançant l'activació de les caspases i dificultant la fosforilació de l'Akt i de l' ERK 1/2 induïda pels LPS. La timoquinona pot incrementar la supervivència de les CD62L (que reconeixen les cèl·lules T antitumorals ja «ensinistrades»). També incrementa la proliferació de cèl·lules T CD8+ i llur producció de IFN-gamma. Així pot potenciar la supervivència de les cèl·lules T CD8+ «ensinistrades» ja davant l'antigen tumoral. Això si la dosi de timoquinona no és massa elevada. Perquè si ho és, pot provocar l'apoptosi de les cèl·lules T. Els extractes de *Nigella sativa* tenen un efecte immunoestimulant sobre les cèl·lules mononuclears de la sang perifèrica humana, no estimulades per hematoaglutinines. Però tenen un efecte immunosupressiu sobre les estimulades per hematoaglutinines.

Els mecanismes carcinogènics afectats per la timoquinona són molts. En càncer de pròstata, per exemple, abaixa el receptor d'andrògens i el regulador de la proliferació cel·lular E2F-1. La timoquinona inhibeix la Plk1 (*serine/threonine kinase Polo-like kinase 1*), interferint amb la seva localització dins la cèl·lula. La timoquinona també interfereix la STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*). N'inhibeix la fosforilació tant directament com quan és induïda per la IL-6. I això és concomitant amb la inhibició del c-Src i el JAK2. També inhibeix els productes regulats per l'expressió del STAT3: ciclina D1, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, VEGF. Això és concomitant amb la davallada de la polimerització de la F-actina i de la proliferació de cèl·lules del mieloma múltiple, per exemple. Aquesta inhibició de la fosforilació del STAT3 també és concomitant amb la reducció del JAK2 i c-Src, Bcl-2, ciclina D, survivina, VEGF a les cèl·lules de càncer d'estómac. A les de càncer de còlon (HCT116) indueix l'apoptosi, associada a una pujada del Bax i a una



baixada del Bcl-2, així com a l'activació de les caspases 3,7,9 i a la inducció del clivellat de la PARP (*poly-(ADP-ribose) polymerase*). En cèl·lules de càncer de boca (T28) la timoquinona abaixa el p38 MAKP. En cèl·lules de càncer de mama (MDA-MB-468 i T47D) la timoquinona interfereix amb la via del PI3K/Akt i promou l'aturada del cicle cel·lular a G81) a més de l'apoptosi. Això a part, la timoquinona inhibeix les cèl·lules de la leucèmia aguda limfoblàstica amb el p38 mutat i ho fa activant la via de senyals p73-dependent de mitocòndries i el control de cicle cel·lular. Aquesta via es dirigeix contra l'integrador anti-apoptòtic i epigenètic UHRF1, essencial per a la progressió del cicle. La davallada de la PDE1A (*cyclic nucleotide phosphodiesterase*) hi és clau per a la desregulació del p73 i del UHRF1. A la línia cel·lular CEM-ss de la mateixa leucèmia, la timoquinona reactiva les ROS i el HSP70, abaixa el Bcl-2, apuja el Bax i activa les caspases 3 i 8. La timoquinona pot induir l'apoptosi a les cèl·lules de càncer de mama MCF-7 mitjançant la pujada de l'expressió del p53. La timoquinona apuja l'expressió del miR-34a per la via del p53 i abaixa l'expressió del Rac1, seguint la despolimerització i la disrupció del citosquelet de l'actina. Això condueix a una reducció important de la formació a les superfícies cel·lulars de lamel·lipodis i filopodis, i retardant així la migració. Per altra banda, a l'hepatocarcinoma, la timoquinona indueix l'aturada del cicle cel·lular i l'apoptosi mitjançant la repressió de la via del Notch.

La timoquinona i l'alfa-hederina de la *Nigella sativa* (=Calonge) indueixen l'apoptosi i actuen com a citotòxics en cèl·lules humanes A549 (de adenocarcinoma de pulmó). La timoquinona fa minvar la viabilitat i incrementa l'apoptosi d'aquestes cèl·lules A459, hi eleva la ràtio Bax/Bcl-2 i l'expressió del p53, i hi activa les caspases 3 i 9. La timoquinona i l'alfa-hederina actuen també contra les Hep-2 (de carcinoma de laringe epidermoide). La timoquinona és una mica més activa que l'alfa-hederina. Curiosament, l'acció citotòxica de l'alfa-hederina és estimulada per la butionina sulfomixina (inhibidor de la síntesis de glutatió), sense que es vegin alterades les capacitats necròtica i apoptòtica. Al mateix temps, la butionina sulfomixina augmenta la inhibició dels nivells de GSH de la timoquinona. L'alfa-hederina actua com a anti-helmíntica, antifúngica, leishmanicida, antibacteriana, espasmolítica, broncodilatadors i anti-inflamatòria. Als pulmons, l'alfa-hederina actua com anit-inflamatòria, de la mateixa manera que la timoquinona. Interfereix amb l'expressió del ARNmi-126, i aquest amb la secreció de IL-13, la qual cosa implica una reducció de la resposta inflammatòria, per exemple, quan hi ha tendència a l'asma.

L'apoptosi promoguda per la timoquinona és mediada per la caspasa-3. I això queda demostrat pel fet de que els inhibidors de la caspasa-3 inhibeixen el poder apoptòtic de la timoquinona. La timoquinona suprimeix l'activació del NF-kappa-B induïda pel TNF-alfa i per diversos carcinògens i estímuls inflamatoris. També disminueix l'expressió regulada pel NF-kappa-B dels gens IAP1, IAP2, XIAP, Bcl-2, BclXL, survivina, i de gens proliferatius (ciclina D1, COX-2, c-Myc) i de gens angiogènics (MMP-9, VEGF). També inhibeix la síntesis d'ADN, la proliferació i la viabilitat de cèl·lules de càncers prostàtics (tant siguin androgen-dependents com no). Però, no té aquesta acció sobre les cèl·lules no canceroses. La timoquinona inhibeix l'AR i el'E2F-1 (reguladors de la proliferació cel·lular). El tractament amb timoquinona fa pujar les nivells de p21 (Cip1), p27 (Kip1) i Bax, i retarda el pas de G1 a S, amb una davallada d' AR i E2F-1 (i les proteïnes que regula,

necessàries per al cicle de la mitosis).

Arran de l'activitat antiinflamatòria de la timoquinona, queda clar que frena l'activació del factor IRF-3 (factor de transcripció inflamatori), per la via de la inhibició del TBK1, amb la davallada de la producció de l' IFN-I, del NF-kB i de l'AP-1. La timoquinona fa minvar l'expressió de l' ARNm dels gens de l'IFN-alfa i IFN-beta als macròfags. Aquesta inhibició és deguda a la supressió de l'activació de la transcripció de l' IRF-3, cosa que queda palesada per la inhibició de l'activitat de la luciferasa IRF-3 PRD (III-I), així com de la fosforilació de la TBK-1 (enzim responsable de l'activació del IRF-3). Als macròfags la timoquinona actua com antiinflamatòria entre d'altres via, per la de la supressió de la IRAK-1-AP-1/NF-kB. Als neutròfils, la timoquinona inhibeix molt la producció de superòxid, induïda pel fMLF, i de grànuls de l'exocitosi. La inhibició de superòxid no és pas deguda al efecte carronyaire. La timoquinona dificulta la fosforilació de la Ser-304 i de la Ser-328 al p47 (PHOX), que és una unitat al citosol de la NADPH-oxidasa. La timoquinona també atenua l'exocitosi de grànuls atzuròfils als neutròfils estimulats pel fMLF. Això queda palès per la baixada de l'expressió a la superfície cel·lular del gp91 (PHOX) i de CD11b, i per l'alliberament de mieloperoxidasa. A més, tant la via del PKC com la del MAPK (involucrades a la fosforilació del p47/PHOX) i en l'exocitosi de grànuls) queden inhibides per la timoquinona als neutròfils estimulats pel fMLF. Per altra banda, la timoquinona redueix l'acumulació de neutròfils a l'espai pleural quan hi ha pleuresia. La timoquinona sembla no tenir cap efecte inhibitori sobre la endotoxina de polisacàrids LPS induïda per la sialidasa dels macròfags BMC-2. Per contra, l'oli de *Nigella sativa* i el para-cimè la bloquegen del tot. Per altra banda, la timoquinona indueix molt l'activitat de la mateixa sialidasa als mateixos macròfags, així com a les cèl·lules denrítiques DC-2.4, HEK-TLR4/MD2, HEK293, SP1 (adenoacarcinoma mama); i als fibroblasts del tipus I de sisalidosi 1140F01, WG0544. Hi ha una activitat vigorosa de la sialidasa associada als macròfags del moll de l'os BM tractats amb timoquinona i que deriven de ratolins amb catepsina WT i hipomòrfica (amb una deficiència secundària de Neu1, però no quan els ratolins tenen un KO de Neu4). Per altra banda, la toxina tuberculosa PTX, que és una inhibidora específica de les proteïnes de Galphani del receptor aparellat G-proteic (GPCR), i l'ampli espectre d'inhibidors de la MMP, aplicats a macròfags vius BMC-2, THP-1, i primaris BM, bloquegen del tot l'activitat de la sialidasa. Aquesta inhibició, en canvi, no té lloc amb la CTXB (*ganglioside specific cholera toxin subunit B*), o amb la CTX o amb la K252a (*tyrosine kinase inhibitor*) o amb la suramina (un inhibidor d'ampli espectre del GPCR). D'una banda, l'inhibidor específic de la MMP-9 (anticòs anti-MMP-9)(anticòs anti-Neu4) bloqueja la sialidasa que la timoquinona havia activat en cèl·lules THP-1 (que a la superfície expressen Neu4 i MMP-9). I de l'altra, l'inhibidor específic de la MMP-3 no pot fer-ho. La sialidasa Neu4 a la superfície cel·lular és activada per la timoquinona.

Pel que fa a l'aterosclerosi, la diferenciació dels monòcits en macròfags pot ser regulada per l'oli (100 ng/mL) de *Nigella sativa*. El cultiu de monòcits en un medi amb LDL oxidat fa que expressin en major grau CD14, TLR-4, IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, MCP-1. Hi ha progressiu augment de la mida cel·lular, de la densitat, de la granulació i d'expressió dels marcadors de superfície CD11b, CD36 mentre es va formant el macròfag. En monòcits no estimulats, el CD11b està present tant a la superfície com a l'interior. Els mediadors inflamatoris estimulen x 5-10 el Mac-1 (CD11b) i el

p150,95 a la superfície cel·lular. El LDL oxidat apuja l'expressió de CD11b. El TLR4 està implicat segurament en el progrés de l'aterosclerosi, tot i que el seu paper principal és el defensiu contra patògens i factors inflamatoris. També és cert que el LDL oxidat té un paper principal en la formació d'ateromes. Doncs, la *Nigella sativa* (extracte aquós) suprimeix la producció de IL-6, TNF-alfa, NO, que són mediadors pro-inflamatoris dels macròfags primaris. I far apujar l'expressió del gen receptor de LDL als hepatòcits, i suprimeix l'activació del receptor HMG-CoA. La fracció rica en timoquinona té en efecte en aquest sentit major que la timoquinona purificada. L'oli inhibeix parcialment, sobre tot les primers 48 hores, el creixement dels monòcits i dels macròfags, però sense provocar efectes tòxics. Quan al medi s'hi posen 180 ng/mL, el nombre de cèl·lules viables es redueix a la meitat. Els monòcits son majors quan al medi hi ha LDL oxidat. També passa el mateix amb els macròfags. L'aportació diària de l'oli a la dieta fa que minvi molt la presència de LDL oxidat. Però l'efecte no dura un cop interrompuda l'administració. Uns 140ng/mL d'oli de *Nigella sativa* redueix l'acumulació de lípids dins les cèl·lules i fa minvar el creixement cel·lular dels macròfags durant les 48 hores de tractament. Normalment els macròfags (derivats de monòcits) esterifiquen el colesterol a partor del LDL més modificat que el nadiu. L'oxidació del LDL pot ser induïda per l'incubació amb monòcits/macròfags o per cèl·lules endotelials o fibres de musculatura llisa. El LDL oxidat ràpidament és incorporat als macròfags mitjançant receptors carronyaires (A, CD36, CD68). El RAW264.7, amb LDL oxidat, als macròfags de ratolins provoca una resposta inflamatòria, i estimula la replicació dels macròfags derivats dels monòcits. El tractament conjunt amb Ldl oxidat i oli de *Nigella sativa* va que no es vegin gotetes de lípids dins la cèl·lula. En canvi, amb LDL oxidat sol, sí. El fet és que una dieta amb pols de llavors o amb oli de la planta fa que l'aorta de conills hipercolesterolèmics es vegi lliure de la formació de la placa d'ateroma. Amb 100 ng/mL de l'oli l'expressió de CD11b disminueix més que amb 140 ng/mL. Però la viabilitat cel·lular en ambdós casos no varia.

La *Nigella sativa* afecta els nivells citocines IL-4, IL-10, IL-6, i TNF-alfa. La planta fa pujar molt els nivells de IL-6 als individus sedentaris i als que practiquen exercici moderat. Però hi ha poca diferència entre els que fan molt exercici si prenen o no la planta. Tot i les diferències entre els que practiquen molt exercici i els sedentaris pel que fa als nivells de TNF-afa, la planta fa que els nivells quedin igualats. Així, es pot dir que abaixa molt el TNF-alfa als que practiquen molt exercici. La planta fa pujar els nivells de IL-10 a tots els individus tant si són sedentaris com si fan exercici. Als que no en prenen i fan molt exercici els nivells baixen després de 24 hores, però al prendre'n els nivells pugen. La planta far abaixar les nivells de IL-4 als qui practiquen exercici moderat, però no altera els nivells de IL-4 als qui fan molt d'exercici. Però en general no hi ha massa diferència entre els tres grups (sedentaris, moderats, exagerats) respecte a l'exercici i els nivells de IL-4 quan prenen la planta. Després de 24 hores els valors baixen als exagerats, prenguin o no la planta.; però pugen als moderats que prenen la planta. No hi ha diferències significatives als tres grups entre els que prenen i els que no prenen la planta, si bé els que fan exercici moderat tenen valors superiors als deu en fan poc o als exagerats. La planta fa pujar la ràtio Th1/Th2 al grup de sedentaris que la prenen, i la far invertir als que fan exercici moderat, en comparació als que no la prenen, del mateix grup, tant immediatament com 24 hores després de fer exercici. Per

altra banda, la ràtio gamma-IFN / IL-4 al grup d'exagerats que prenen la planta és més baixa que las grups que la prenen i fan exercici moderat o no en fan. 24 hores després de l'exercici la ràtio puja molt als exagerats, i baixa las sedentaris i moderats que prenen la planta, en comparació amb l'estona immediata després de l'exercici. La ràtio IL-6 / IL-10 puja molt al grup de sedentaris que prenen la planta però no l'altera als moderats. No baixa massa als exagerats immediatament després de l'exercici, però sí molt 24 hores després. Entre els tres grups, però, no hi ha massa diferències quan prenen la planta. Quan no la prenen sí, quan més exercici més puja. La planta fa abaixar molt la ràtio TNF- $\alpha$ /IL-10 als exagerats quan la prenen, tant immediatament com 24 hores després de l'exercici. Però la planta no ocasiona gaire diferències als altres dos grups.

Pel que fa a la neuroinflamació, la timoquinona pot reduir els nitrats(NO<sub>2</sub>-) (IC50 5 microM) a la micròglia i astròcits després d'una lesió cerebral. També a 10 microM atenua els nivells de citocines proinflamatories (IL-6, IL-12p40/70, el lligam 12 de la quimiocina C-C motif/proteïna 5 quimiotàctica dels granulòcits, el lligam 2 de la C-C motif/ proteïna 1 quimioatraient dels monòcits, i el factor estimulant de la formació de colònies de granulòcits. La timoquinona també atenua la proteïna 5 quimiotàctica dels monòcits, la proteïna 1 quimioatraient dels monòcits i la IL-6 al sobrenadat de les cèl·lules BV-2 activades. A més a més, la timoquinona redueix l'elevació de l'expressió mediada per lipopolisacàrids de la quimiocina 10 C-X-C motif i altres quimiocines. La timoquinona activa la via de senyals Nrf2/resposta antioxidant. I ho fa elevat la localització nuclear, la construcció de l'ADN i la transcripció del Nrf2, a la vegada que fa pujar els nivells de proteïna HO-1 i NAD(P)H. A les BV-2 (micròglia) inhibeix l'estimulador de la formació de la cadena del NF- $\kappa$ B de les cèl·lules B. També actua com a desinflamant neuronal a través de la via AMPK i del NAD/SIRT1. La timoquinona disminueix molt la formació cel·lular de ROS, probablement a través de la inhibició de la proteïna p40phox i gp91phox. La timoquinona fa que la micròglia BV-2 contingui més cinasa hepàtica B1 i fosfo-AMPK. També redueix els nivells citoplasmàtics i apuja l'acumulació al nucli de la proteïna SIRT1 i apuja la concentració de NAD. La timoquinona redueix molt la producció de NO i reprimeix la d'iNOS, TNF- $\alpha$ , COX-2, IL-6, IL-1 $\beta$ . A dosi de 2-10 mg/ Kg, la timoquinona fa minvar la IL-6, el TNF- $\alpha$ , el MDA, el NO, als teixis cerebrals amb estrès oxidatiu. I hi fa pujar els nivells de CAT, SOD i tiols. La timoquinona té efecte neuroprotector evident. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883931/>

Neurones de l'hipocamp i del còrtex cerebral (d'embrions de rates Wistar), *in vitro* són protegides per 10 mM de timoquinona contra la neurotoxicitat i citotoxicitat induïdes pels beta-amiloides. A 100 nM la timoquinona protegeix de la toxicitat sinàptica de l'alfa-sinucleïna. Aquesta proteïna sinàptica s'acumula als cervells de persones amb Parkinson o amb demència de Lewy. En neurones del cerebel, la timoquinona a concentracions de 2.5-25-250 micrograms/mL millora llur viabilitat i les protegeix de la toxicitat dels beta-amiloides. La timoquinona a 0.1-1 microM com a pretractament, reprimeix l'apoptosi induïda pel beta-amiloide a les neurones granulars del cerebel, ja sigui per la via extrínseca o intrínseca de les caspases. La timoquinona (1-150 microM) o l'extracte de *Nigella sativa* (15-250 micrograms/mL) protegeixen les cèl·lules PC12 contra agents citotòxics, i ho fan per la via de l'atenuació de l'estrès oxidatiu. També la timoquinona (10-15-25 microM) té un paper defensiu contra l'apoptosi provocada per l'etanol, en neurones del còrtex.

L'estrès oxidatiu té un paper molt important pel que fa a l'esclerosi múltiple. La timoquinona pot previndre'l en un 90% o revertir-lo en un 50% en experiments amb ratolins amb encefalomièlitis autoimmune, que és una afecció del mateix caire. Quan s'administra per 2 mesos unes dosi de 40 mg/Kg/dia d'extracte de *Nigella sativa*, l'estructura i el gruix de l'epiteli olfatori i el contingut en lipofuscina fluorescent milloren. També debilita la disminució de la basofília citoplasmàtica, l'agregació de la lipofuscina, i els garbuixos de neurofibril·les a les cèl·lules mitrals i piramidals. La timoquinona també té un efecte protector contra la 6-OH-dopamina. La zona unilateral interna de l'striatum que lesionaria la 6-OH-D, quedaria amb menys neurones i amb menys «substantia nigra pars compacta», si no fos per 5-10 mg/Kg p.o. de la timoquinona (1 cop cada 24 hores 3 dies). Pel que fa al nervi ciàtic, 400 mg/Kg/dia durant 1 mes de timoquinona redueixen la degeneració post-traumàtica de les neurones i eviten llur pèrdua en nombre. També 400 mg/Kg d'extracte de *Nigella sativa* i 50 mg/Kg de timoquinona cada dia p.o. durant 3 mesos, protegeixen de la neurodegeneració a l'hipocamp que provocaria el toluè.

Pel que fa a l'atac de feridura o ictus, la timoquinona o l'extracte aquós o hidroalcohòlic de *Nigella sativa* també tenen efectes preventius i curatius. 400 mg/Kg p.o. d'extracte milloren el pas per l'artèria cerebral mitjana. I així millora la capacitat motriu i prènsil. Per altra banda, 5 mg/Kg/dia p.o. 5 dies abans de la isquèmia i després, prevenen les lesions cerebrals al cervell anterior i a l'hipocamp. S'hi revertixen els nivells elevats de MDA, GSH, CAT, i SOD. La timoquinona també protegeix els teixits dopaminèrgics de la rotenona, reduint-hi el nombre de neurones immunoreactives a la tirosina hidroxilasa en un 30-25%. La privació de sèrum/glucosa a les cèl·lules PC12 induïx una toxicitat cel·lular que pot arribar a la mort. El pre-tractament amb extracte de llavors de *Nigella sativa* (15-250 microg/mL) o amb timoquinona (2-30 microM) redueix la citotoxicitat després de 6-18 hores. Dosis similars revertixen l'increment de ROS subseqüent a la privació.

Pel que fa a l'hemorràgia subaracnoide, l'oli de calonge (0.2 mL/Kg i.p.) millora els paràmetres neuronals, prevé la barrera sang/cervell i incrementa el contingut aquós del cervell, i millora els nivells de MDA, GSH, MPO, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa. Finalment, en un model d'isquèmia cerebral global, 50 mg/Kg d'extracte de *Nigella sativa* poden prevenir l'edema intracel·lular i fer minvar els astròcits edematosos a l'hipocamp.

Moltes malalties del sistema nerviós central es manifesten per una inflamació de les neurones, activació de la micròglia i les ROS i de les citocines proinflamàtoies. La timoquinona revertix tot això. La timoquinona apuja els nivells de les proteïnes neuroprotectores i antiinflamàtoies: glutaredoxina-3, biliverdina reductasa A, 3-mercapto-piruvat sulfur-transferasa, proteasa ion-mitocondrial. Al mateix temps, la timoquinona abaixa els nivells de les citocines inflamàtoies: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17. La timoquinona redueix 7 vegades l'acció de diversos gens que assenyalen com a diana el NF-kB, incloent-hi la IL-6, el CFB, CXCL3, CCL5.

L'acció de la *Nigella sativa* sobre la memòria i capacitat cognitiva deu radicar en la seva capacitat com a antioxidant i com a inhibidor de l'acetil-colinesterasa. En especial en diabètics, l'oli pot millorar la capacitat de recordar informació i de fer-se una idea millor de l'espai. Així, 200-400 mg/

Kg/ dia/ 2 setmanes, i.p., o bé 1 mL/Kg pot revertir l'amnèsia provocada per l'escopolamina. L'oli millora l'activitat a l'hipocamp i al còrtex cerebral i hi fa minvar l'activitat de l'acetil-colinesterasa. Per altra banda, 100-200-400 mg/Kg d'extracte hidro-alcohòlic de *Nigella sativa*, poden revertir els efectes negatius de l'hipotiroïdisme sobre la capacitat cognitiva (aprenentatge i memòria) en la primera edat i en l'adolescència. La memòria d'ancians que han pres 500 mg de *Nigella sativa* (llavors) 2 cops al dia ha millorat després de 2 mesos. També milloraven els llurs nivells de serotonina.

Pel que fa a l'Alzheimer, 100 nanoM de timoquinona atenuen eficaçment la neurotoxicitat induïda pel beta amiloide Abeta1-42. La timoquinona reverteix de despolarització del potencial de membrana i la generació de ROS. La timoquinona també restaura la inhibició del reciclatge de les vesícules sinàptiques i inhibeix la agregació in vitro del Abeta1-42. A les neurones granulars del cerebel també la timoquinona té una acció protectora del Abeta1-42. A l'hipocamp redueix els nivells de citocines inflamatòries i el dany oxidatiu.

Pel que fa al Parkinson, la timoquinona té un acció protectora de les parts implicades del mesencèfal (*substantia nigra /pars compacta*/micròglia). La timoquinona (0.1-1 microM) rescata les neurones dopaminèrgiques i fa minvar el LDH i el MDA. La timoquinona inhibeix al mesencèfal l'apoptosi mediada per les mitocòndries. I protegeix a dosis de 5-10 mg/Kg de l'acció de la 6-OHDA (6-hidroxi-dopamina) sobre la *substantia nigra/pars compacta*. Sobre tot ho fa evitant la peroxidació lipídica.

Respecte a l'encefalo-mielitis auto-immune, que es manifesta amb una desmielinització inflamatòria mediada pels CD4+T, la timoquinona (1 mg/Kg/dia) millora els símptomes i redueix l'estrès oxidatiu. Més concretament, és capaç de contrarestar la fibrosi perivascular i la infiltració de cèl·lules mononuclears al cervell o a l'espina dorsal. També d'inhibir l'activació del NF-kB; i als eritròcits, incrementar els nivells de GSH.

Pel que fa als gliomes, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5831880/> s'ha vist que la timoquinona indueix l'expressió del Par-4, que provoca la senescència cel·lular. Això es constata per un increment de la mida cel·lular, la tinció amb beta-galactosidasa, l'aturada del cycle cel·lular a G1, l'augment de l'expressió de marcadors de la senescència com ara el p53, p21, Rb; i la davallada de l'expressió de la lamina B, ciclina E, i CDK-2. La sobre-expressió del Par-4 fa que s'incrementi l'expressió del p53 i la seva diana/objectiu p21. Als glioblastomes multiformes les interrupcions més comunes a les vies de senyals en cascada estan relacionades amb RTK, EGFR, PDGFRA, FGFR-1, IFGR-1, NF-kB, RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK, RB, p53, MGMT, IDH, CDK, FAC, etc. La timoquinona, als glioblastomes multiformes, almenys inhibeix: NF-kB, FAC, MMP-2, MMP-9, PAK1 (=p21 (CDC42/Rac) cinasa activada); PI3K/AKT/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK. La timoquinona té efectes específics contra els gliomes que afecten el cycle cel·lular, l'estructura i síntesis de l'ADN, la tubulina, l'apoptosi, la generació de ROS, i llur creixement. L'aturada del cycle cel·lular promoguda per la timoquinona té efecte a diverses etapes. La timoquinona altera la ciclina D1, la ciclina E i l'inhibidor CDK p27; i indueix l'apoptosi a través de l'activació de les caspases i l'escissió del PARP. Als gliomes, la timoquinona, pel que fa a

l'apoptosi, influeix tant la via dependent com la independent del p53. En general, fa que augmentin les proteïnes pro-apoptòtiques i disminueixin les anti-apoptòtiques. Fa incrementar la ràtio Bax/Bcl-2, els nivells de citocrom C i de caspasa-3 i suprimeix l'expressió del Bcl-xL i de la survivina; fa que es degradin la alfa-tubulina i la beta-tubulina i incrementa l'expressió del p73. La timoquinona, com tants d'altres anticancerigens, actua com antioxidant allí on el consum d'oxigen és moderat i ella s'hi troba a concentracions baixes, i com a pro-oxidant on el consum està disparat (pel creixement tumoral) i la timoquinona s'hi troba a concentracions majors. La timoquinona atenua el seu potencial pro-apoptòtic al suprimir la via del NF-kB. Això fa que s'inhibeixin la cinasa IKBA i la seva fosforilació i degradació, la fosforilació del p65 i la seva translocació nuclear. També inhibeix l'expressió del IAP1, IAP2, XIAP Bcl-2, Bcl-xL, i survivina, la ciclina D1, la COX2, la c-Myc, la MMP-9, i el VEGF. La timoquinona afecta l'estructura de l'ADN ancorant-se selectivament al Core de la cromatina, estretament associat a la guanina. A les cèl·lules normals, el dany a l'ADN inicia la reparació pel p21 mitjançant el p53. Al glioblastoma multiforme el dany a l'ADN té lloc, però, directament. Per mantenir la integritat genòmica cal la ADN-Pkcs per reparar les incisions a la doble hèlice de l'ADN. Això no obstant, les cèl·lules danyades del glioblastoma multiforme ja són menys sensibles a la timoquinona que les competents. La timoquinona inhibeix la telomerasa i causa així danys significatius a l'ADN, a part la inhibició de la síntesis d'ADN que afecta a la proliferació i viabilitat cel·lular.

Cal recordar que els glioblastomes multiformes disposen d'un munt de mecanismes de resistència, i que la timoquinona no pot desactivar-los tots. Potser de moment la millor teràpia sigui la combinació de la temozolomida i basiliximab amb la timoquinona (*Nigella sativa*) i la graviola (*Annona muricata*), a més de l'autovacuna amb cèl·lules dendrítiques. Aquests tumors resisteixen la radioteràpia tot i activant: ATM, Rad17, Chk1, Chk2. La capacitat de reparació de l'ADN la tenen també molt desenvolupada mitjançant la L1CAM. L'enzim de reparació MGMT hi està 30 vegades més present del normal, i això els dona resistència als agents alquilants. Tenen una menor sensibilitat del normal respecte a l'apoptosi mediada pel Fas/TRAIL, gràcies a una menor presència de la caspasa 8 i una major expressió del Bcl-2 (gen anti-apoptòtic). I tenen mutacions i ARNm que inactiven les vies de l'apoptosi. Llurs cèl·lules poden suportar la hipòxia i mantenir-se inactives, sense proliferar, però creen resistència a la quimioteràpia, que no pot atènyer-les. A més, disposen de la mTOR, una proteïna-cinasa que els assegura la provisió de nutrients, el creixement i la proliferació, i inhibeix l'apoptosi també, gràcies a la via Akt. Aquests tumors també tenen desenvolupada més del normal la via de senyals del Notch, essencial per a l'activació dels factors de transcripció. Tant la mTOR com la Notch involucren l' Akt/ERK. Però potser el mecanisme principal d'eludir la quimioteràpia sigui la dels transportadors ABC (*ATP-binding-cassette*). Els glioblastomes multiformes produeixen citocines immunosupressores: IL-6, IL-10, TGF-beta. La IL-1 empitjora els tumors i la bEGF (*basic fibroblast growth factor*) produeix neuroinflamació. A més, els macròfags i les cèl·lules supressores mieloides s'hi infiltren i inhibeixen la resposta antitumoral. I el CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3 ajuden també a escapar-se de la resposta immune antitumoral. Entre els antígens que produeixen destaquen EphA2, HER-2, gp100, TRP-2, EGFR, survivina, proteïna de xoc de calor. Les cèl·lules mare o iniciadores del

tumor tenen nivells alts de p65 i NF-kB (subunitat RelB). La RelB regula l'expressió del Olig2 (factor proliferació). Aquestes cèl·lules també tenen sobre-expressada la STAT3 (factor de supervivència).

Pel que fa als neuroblastomes, la timoquinona bloca l'angiogènesi, redueix la migració, l'adhesió i la invasió. La timoquinona té un efecte potent contra el Neuro-2a. Allí, la timoquinona abaixa l'expressió de les proteïnes MMP-2 i MMP-9, així com es nivells de l'ARTNm respectius. També abaixa l'expressió del NF-kB (p65), sense alterar, però, l'expressió del N-Myc.

Quan a la relació de la timoquinona amb els factores immunitaris, la timoquinona tampoc es queda curta. Suprimeix l'activació del NF-kB induïda per TNF-alfa. D'aquesta manera inhibeix l'activació de la cinasa I-kBalfa i la seva fosforilació i degradació, així com la fosforilació del p65, el factor de translocació p65 i l'expressió genètica del NF-kB. També abaixa l'expressió dels seus productes genètics antiapoptòtics: IAP1, IAP2, XIAP Bcl-2, Bcl-xL; i els productes genètics proliferatius de supervivència: ciclina D1, COX2, c-Myc; i els productes genètics angiogènics: MMP-9, VEGF. La timoquinona també suprimeix la via de senyals del NF-kB i l'expressió de la IL-8 en un medul·loblastoma infantil (tumor cerebral maligne). I hi indueix vies apoptòtiques extrínseques i intrínseques. En cèl·lules d'adenocarcinoma ductal pancreàtic inhibeix la MCP-1 (*monocyte chemo-attractant protein-1*), el TNF-alfa, la IL-1beta i la COX-2, i així redueix l'activació del NF-kB i la inflamació. En cèl·lules de mieloma múltiple, la timoquinona inhibeix la quimiotaxis induïda pel CXCL12 i incrementa la susceptibilitat a l'apoptosi mediada pel Fas. Al moll de l'os, les línies cel·lulars MDN i XG2 MM expressen molt els receptors de quimiocines CCR9, CXCR3 i CXCR4. L'activació de CXCR4 i CXCL12 resulta en l'associació del CXCR4 amb el CD45 i l'activació del PLCbeta3, AKT, RhoA, Ikbalfa, ERK 1/2. L'associació CD45/CXCR4 és essencial per a la migració de les cèl·lules MM, induïdes per CXCL12. La timoquinona inhibeix molt la quimiotaxis de les cèl·lules MM mediada pel CXCL12, però no ho fa les PBMC (cèl·lula mononuclear de la sang perifèrica) normals. La timoquinona abaixa l'expressió del CXCR4 i l'associació CXCR4/CD45 mediada per la CXCL12. També indueix la relocalització del Fas/CD95 citoplasmàtic a la membrana de les MM i incrementa l'apoptosi mediada pel CD95. En definitiva la timoquinona té una acció notable contra el mieloma múltiple.

La timoquinona està implicada també en el condicionament de les cèl·lules T (*in vitro*) pel que fa a la teràpia contra el càncer. Estimula la supervivència i l'activitat dels CD8+. Les cèl·lules T CD8+ sobreviuen més un cop activades quan disposen de baixes concentracions de timoquinona al medi. Així les CD8+ poden produir més gamma-IFN, eficaç contra infeccions i contra càncer. La timoquinona indueix la formació de ROS a les cèl·lules del limfoma activat de cèl·lules B. I inhibeix el NF-kB tant potent en elles, mitjançant la desfosforilació del I-kB $\alpha$  i la reducció de la translocació de la subunitat p65 del NF-kB al compartiment nuclear. Deixant l'apoptosi a part, la timoquinona és capaç de promoure l'autofàgia a les cèl·lules del glioblastoma, a les del carcinoma de cèl·lula escamosa de cap i coll. La timoquinona la indueix per la via independent de les caspases mitjançant l'increment de la permeabilitat de la membrana externa de les mitocondries i per l'activació del JNK i p38 a les cèl·lules del càncer de còlon CPT-11-R Lo Vo. A més, la



timoquinona, sense afectar els nivells de tubulina als fibroblasts normals, indueix la degradació de l'alfa i beta tubulines a les cèl·lules de l'astrocitoma humà U87 i a les T de la leucèmia limfoblàstica de Jurkat. Pel que fa a l'hepatocarcinoma HepG2, la timoquinona estimula l'expressió del ARNm dels receptors Bcl-xS i TRAIL, i inhibeix l'expressió del gen antiapoptòtic Bcl-2, i inhibeix el NF-kB i la IL-8, estimulants així l'apoptosi. A les línies cel·lulars TFK-1 i HuCCT1 de colangiocarcinoma, la timoquinona abaixa els productes genètics del PI3K/Akt i del NF-kB: pAKT, p65, XIAP, Bcl-2, COX-2, VEGF. En les cèl·lules de càncer colo-rectal, la timoquinona queda lligada a l'oncogen PAK1, canvia la seva funció de conformació i bastida, i interfereix amb la via RAF/MEK/ERK1/2.

Pel que fa a la transició/migració de l'epiteli al mesènquima, la timoquinona també és eficaç controlant-la i reduint així la metastasi. A les cèl·lules del glioblastoma humà U-87 i CCF-STTG1 la timoquinona abaixa dràsticament la FAK (*Focal Adhesion Kinase*) i això és concomitant amb una reducció de la fosforilació del ERK i una secreció de MMP2 i MMP-9. A banda, en el melanoma metastàtic, la timoquinona interfereix amb la inflamasa NLRP3. La inflamasa és un complex multi-proteínic que un cop activat regula la caspasa-1, la IL-1beta i la IL-18. La inflamasa NLRP3 està activada als melanomes. Als melanomes A375 humà i B16F10 de ratolins la timoquinona hi té un efecte inhibidor de la metastasi, essent la diana la NLRP3. La inactivació de la caspasa-1 per la timoquinona dona lloc a la inhibició de la IL-1beta i de la IL-18. La timoquinona inhibeix també el NF-kB i la formació de ROS. Així, doncs, la timoquinona inhibeix la migració en aquests dos melanomes mitjançant la inhibició de la NLRP3.

Al càncer de pulmó de cèl·lula no petita A549, la timoquinona redueix la fosforilació de la ERK1/2. En càncers de mama és evident que la timoquinona inhibeix l'activitat del promotor TWIST1 i redueix la seva expressió, conduint això a la inhibició de la transició. En càncer de bufeta de l'orina, la timoquinona atenua l'activitat del mTOR i inhibeix la via de senyals PI3K/Akt.

Pel que fa als estudis *in vivo*, en càncer colo-rectal en ratolins la timoquinona retarda el creixement de tumors, redueix la capacitat d'invasió i incrementa l'apoptosi. I pel que fa a la migració endotelial a la vena umbilical humana la timoquinona inhibeix la migració, la invasió, la formació de tub i l'angiogènesi en càncer de pròstata implantat en ratolins. En carcinoma pancreàtic humà implantat en ratolins sense pèl, la timoquinona actua com a actineoplàstica i anti-metastàtica, abaixant la MMP-9 i la proteïna XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*). XIAP és de fet un inhibidor de les caspases i també és inhibit per la timoquinona en cèl·lules Neuro-2 (neuroblastoma a ratolins). *In vivo* i *in vitro* la timoquinona en models de càncer de mama degrada el XIAP i inactiva l' Akt, captenint-se així com anti-angiogènica i anti-metastàtica. El carcinoma de cèl·lula escamosa implantat en ratolins, la timoquinona inhibeix la proliferació cel·lular i indueix l'apoptosi, mitjançant la inhibició de la fosforilació de l' Akt i del JNK. En poliposis adenomatosa familiar de ratolins, la timoquinona interfereix amb el desenvolupament dels pòlips per la inducció de l'apoptosi específica i per la modulació de la via de senyals Wnt, mitjançant l'activació del GSK-3beta, reduint d'aquesta manera el perill de càncer colo-rectal. A l'hepatocarcinoma cel·lular en model amb rates, la timoquinona actua com a anti-proliferativa mitjançant la regulació de la

transició G1/S. En càncer de mama implantat en ratolins, la timoquinona actua com a anti-proliferativa i pro-apoptòtica mitjançant la reducció del p38/MAPK gràcies a la generació de ROS. En càncer de mama triple-negatiu, la timoquinona redueix la fosforilació de l'Akt, redueix l'expressió del XIAP i estimula la citotoxicitat induïda pel cisplatí o el docetaxel. La combinació de timoquinona amb paclitaxel en el càncer de mama triple-negatiu actua com anti-apoptòtica de diverses maneres. En càncer d'estómac implantat en ratolins, la timoquinona fa minvar la via del STAT3. En cèl·lules de la leucèmia murina WEHI-3, la timoquinona promou l'activitat de les NK, determina una apoptosi primerenca, apuja el Bcl-2 i abaixa el Bax. Aquest resultat també està implicat en el creixement de les cèl·lules WEHI-3 en ratolins BALB/c. En el càncer de mama provocat pel DMBA (*7,12-dimethylbenz [a] anthracene*), la timoquinona redueix els nivells d'activitat de MDA, LDH, ALP, AST i fa minvar l'expressió del Brca1, Brca2, Id-1. Així, prevé el desenvolupament del càncer. En precursors dels osteoclasts, la timoquinona té un efecte anti-osteoclastogènic. Inhibeix l'activació de la inflamació induïda pel MAPKs, el NF-κB i les ROS. I suprimeix l'expressió genètica del c-Fos i del NFATc1.

Pel que fa a les seqüeles de la radioteràpia, la timoquinona ajuda atenuant TGF-beta, VEGF, EGF i altres factors mitogènics, angiogènics, metastàtics, inhibint també el creixement, la transició epitelial-mesenquimàtica, la migració, i la invasió al voltant de la zona irradiada. També interfereix l'activació del Nrf-2 (*erythroid-related factor*), el NF-κB i el STAT-3, que són els responsables de l'activació de la transcripció dels gens de codifiquen les proteïnes involucrades en la proliferació cel·lular, l'angiogènesi i la metàstasi. La timoquinona inhibeix el flux autofàgic i indueix la mort cel·lular apoptòtica independent de les caspases del EGFRvIII mutant dels glioblastomes multiformes, resistents a la radioteràpia. A més, la timoquinona prevé la metàstasi (induída per la radiació ionitzant) a través de la restauració del TGF-beta i l'activació del PI3K-Akt-mTOR, o amb el rescat del limfòcits T dels efectes apoptòtics dels raigs gamma.

Pel que fa a la leucèmia limfoblàstica infantil, la timoquinona pot inhibir el creixement cel·lular i accelerar l'apoptosi en algunes línies cel·lulars (per exemple, la Jurkat). Combina bé o amb sinergia amb la doxorubicina.

Pel que fa a la leucèmia mieloblàstica HL-60, la timoquinona té un efecte anti-proliferatiu, indueix l'apoptosi, trenca la membrana mitocondrial i desencadena l'acció de les caspases 3, 8, i 9. La timoquinona causa un increment a la ràtio Bax/Bcl-2 degut a una pujada del Bax i a una baixada del Bcl-2. L'activació de la caspasa-8 inicia l'alliberament del citocrom C durant l'apoptosi.

Pel que fa a la leucèmia mieloide aguda, la timoquinona té molt efecte neutralitzant l'acció de l'ADN metil-transferasa DNMT1. L'expressió de DNMT1, DNMT3a, Sp1, però no la de HSP90 baixen molt a les línies cel·lulars ML-1, Kasumi, MV4-11 amb la timoquinona. La timoquinona pot interactuar amb la borsa catalítica de la DNMT1 i competir amb el cofactor SAM/SAH inhibint a la DNMT1. La timoquinona inhibeix la metilació amb una IC50 a 30 nM. L'exposició de les cèl·lules de la leucèmia a la timoquinona acaba abaixant la DNMT1, amb la dissociació del complex Sp1/NfκB del promotor de DNMT1. Això comporta una menor metilació de l'ADN, una davallada de la formació de colònies i un increment de l'apoptosi per l'activació de les caspases. En ratolins, una

injecció a la vena caudal de 15 mg/Kg determina una reducció de l'esplenomegàlia, i una reducció del creixement de cèl·lules leucèmiques a pulmons i fetge.

El limfoma de cèl·lula B activada és un limfoma de cèl·lula B gran difús, de molt mala prognosi, i caracteritzat per palesar uns valors molt alts de NF-kB. La timoquinona provoca alliberament de ROS en aquestes cèl·lules. I això inhibeix l'activitat del NF-kB. Això es fa mitjançant la desfosforilació de la fracció IκB-alfa i la reducció de la translocació del p65. Tot plegat condueix a una inhibició de la viabilitat cel·lular i a la inducció de l'apoptosi depenent de les mitocòndries. La timoquinona també hi apuja el DR5 (*death receptor 5*), sense que això tingui que veure amb l'apoptosi. Dosis una mica per sota les òptimes de timoquinona i TRAIL indueixen eficaçment l'apoptosi en aquestes cèl·lules del limfoma.

La timoquinona augmenta la producció de la IL-3, no suprimeix la IL-2, incrementa la IL-1beta als leucòcits.

Pel que fa a l'ictus cerebral, la timoquinona (5 mg/Kg) és capaç de revertir la isquèmia i perfusió i el dany neuronal. Disminueix molt la mort de neurones a l'hipocamp (25% amb timoquinona/ 77% sense). Un tractament de 10 mh/Kg i.p. /7 dies prevé el dany a l'espina dorsal. Hi ha menys apoptosi neuronal, menys inflamació i més estrès oxidatiu amb la timoquinona que sense. Una perfusió nasal (emulsió amb *chitosan*) amb timoquinona millora l'activitat locomotora i prènsil, quan aquestes han minvat degut a una oclusió de l'artèria medial.

Respecte a l'esquizofrènia, almenys en ratolins, dosis i.p. de 20 mg/Kg/dia durant un mes, semblen revertir força els símptomes. Té efectes bons sobre la capacitat de mobilitat, sobre l'amnèsia, i sobre paràmetres com l'acetil-colinesterasa, la CAT, la TBARS, el GSH. Cal remarcar, a més, que redueix els nivells de dopamina, la qual cosa repercuteix en un efecte antipsicòtic.

Pel que fa a l'epilèpsia, la timoquinona té un efecte remarcable per apaivagar-la. Administrant 200-400 microM de timoquinona a l'espai ventricular cerebral, es retarda l'aparició de les convulsions i aquestes són menys i duren menys. Aquest efecte antiepilèptic ha de tenir lloc per un augment del GABA mediat per receptors opioides. La timoquinona incrementa la potència del valproat sòdic. Amb fenobarbital té un efecte anticonvulsiu additiu. La timoquinona combinada amb vitamina C té un efecte anticonvulsiu degut a l'activació del receptor GABAB1R/Ca/calmodulina depenent PK II/CREB. En models animals es dona 250 mg/Kg i.p. de vitamina C i 40 mg/Kg p.o. de timoquinona. A l'electroencefalograma s'hi veuen aleshores menys multiespigues i menys descàrregues epileptiformes. Les convulsions provocades pel pentilen-tetrazol fan davallar la proteïna cinasa depenent de la calmodulina i prevenen la fosfo-CREB tant al còrtex com a l'hipocamp, però la timoquinona amb la vitamina C reverteixen aquest canvis. El pentilen-tetrazol (un agent que provoca atacs epilèptics) incrementa el Bcl-2/Bax i fa disminuir el Bcl-2 (proteïna anti-apoptòtica) i la caspasa-3. La timoquinona també té un efecte antiepilèptic en experiments amb penicil·lina en rates a dosi de 10-50-100 mg/Kg. La timoquinona (10 mg/Kg i.p.) també és capaç d'apaivagar els atacs epilèptics provocats per l'àcid kainic (0.5 micrograms/ventricle i.c.) en rates adultes. El pre-tractament amb timoquinona millora l'expressió de la proteïna Nrf2 i HO-1, i

els nivells de SOD a l'hipocamp.

Arran de la depressió nerviosa i l'ansietat, la timoquinona en models amb ratolins té bons efectes. Modula els nivells de neurotransmissors, redueix l'estrès oxidatiu. Dosi de 20 mg/Kg restauren els nivells de GSH i redueixen els de TBARS, que havien pujat amb la prova de la natació forçada o de la suspensió per la cua. Actua també en sinergia amb la fluoxetina (10 mg/Kg). Dosi de 5 10 mg/Kg de timoquinona reverteixen els nivells de NO<sub>2</sub>- i NO<sub>3</sub>- i tornen a la normalitat els de GSH, SOD, CAT, GSH-Px, GR. Dosis de 20 mg/Kg milloren els nivells de GABA als ratolins no estressats. Als estressats la mateixa dosi té efectes ansiolítics, reduint el NO<sub>2</sub>- i revertint el GABA reduït. La via ha de ser la via de l'òxid nítric cíclic de monofosfat de guanosina, i la via del GABA.

L'extracte metanòlic de llavors de *Nigella sativa* (2.5 g/Kg) i.p. altera els nivells d'aminoàcids neurotransmissors al cervell. El glutamat puja, excepte al *striatum*. Pugen l'aspartat a l'hipotàlem; i la glicina a l'hipocamp, al tàlem i a l'*striatum*; i puja el GABA a l'hipocamp i al tàlem, però baixa al còrtex i a l'hipotàlem i al final també al *striatum*.

La timoquinona té un cert efecte contra el dolor neuropàtic. Dosis repetides de 2.5-5 mg/Kg alleugen els signes del dolor. A l'espina lumbar, l'administració repetida (1-2 setmanes) de timoquinona redueix el Bax i la molècula que adapta el lligam amb el Calci, a la vegada que estimula la producció del Bcl-2. També es normalitzen els nivells de MDA i de GSH. La timoquinona té un paper antinociceptiu mitjançant la seva capacitat antioxidant i antiinflamatòria. En experiments amb ratolins amb lesions a l'espina lumbar, dosi de 100 a 400 mg/Kg feien pujar la paraoxonasa i els antioxidants totals, i feien davallar els nivells de NO, MDA, IL-1beta, TNF-alfa i el d'oxidants total. En rates, el tractament amb 5 mg/Kg/dia durant 1 setmana la timoquinona fa pujar la densitat neuronal en les regions de l'hipocamp CA1, Ca2-3, Ca4. A la vegada, fa abaixar el MDA a les membranes del nuclis i de les mitocòndries de les neurones. I 30 mg/Kg fan disminuir els trets histològics de la lesió espinal.

La intoxicació amb Plom afecta al cervell, al cerebel i a la medul·la oblonga, i ocasiona fragmentació de l'ADN entre d'altres patologies. La timoquinona protegeix almenys el cervell d'aquesta intoxicació. Als experiments en rates l'aigua de beguda conté 500 ppm d'acetat de Pb i s'administren 20 mg/Kg/dia de timoquinona, la qual cosa prevé l'alteració de la capa de l'endoteli dels vasos sanguinis cerebrals que tindrien engruiximents perivasculars de cèl·lules mononuclears (limfòcits), així com la isquèmia/infart cerebral, la congestió dels vasos del plexe coroide, la cromatolisi i la degeneració neuronal. També la timoquinona evita la reacció de la microglia i la neuronofàgia, la degeneració de les neurones a l'hipocamp i al cerebel i la desmielinització de l'axó.

La intoxicació amb Arsènic afecta el cervell. L'efecte principal és la formació de ROS. Un pre-tractament amb timoquinona (10 microM) redueix la neurotoxicitat de l'Arsènic. A més de reduir la formació de ROS, evita el dany a l'ADN. El tractament amb arseniat (20 mg/Kg) fa disminuir els nivells de nor-epinefrina, dopamina AchE, Na/K-ATPasa al còrtex cerebral, al cerebel i al tronc cerebral (de rates) i fa disminuir els nivells de GSH, GSH-Px, CAT, SOD i GR. A la vegada, fa pujar

els nivells de 5-OH-triptamina, MDA, NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>- i TNF-alfa. Al cerebel es detecten cèl·lules de Purkinje amb senyals de degeneració. El tractament immediatament posterior amb 10 mg/Kg de timoquinona suprimeix els efectes de l'Arsènic. Fa disminuir els nivells de 5-OH-triptamina, MDA, NO, TNF-alfa i fa pujar els de nor-epinefrina, dopamina, GSH, GSH-Px, GR, SOD, CAT al còrtex cerebral, al cerebel i al tronc cerebral. També els d' AChE, Na/K-ATPasa.

La intoxicació amb etanol provoca excitació anòmla, disrupció de les interaccions entre cèl·lules, apoptosi, estrès oxidatiu, i interfereix amb els factors de creixement. La timoquinona (25 microM) protegeix de la neurotoxicitat de l'etanol (100mM per 12 h), en especial de l'apoptosi i la mort cel·lular i de la davallada del Ca<sup>++</sup> lliure al citosol. També manté el potencial de membrana ( $\Delta\psi$ M) a les mitocòndries. Al fer pujar els nivells de Bcl-2. La timoquinona prevé la cascada apoptòtica i evita l'activació de les caspases 3 i 9 i redueix el trencament de la poli-ADP-ribosa polimerasa I.

La intoxicació amb toluè pot donar lloc a excitació i mal-destresa motora, seguida de sedació i prostració. Altres efectes són pèrdua de capacitat mental, memòria, i danys progressius als nervis i al cervell. La timoquinona pot apaivagar i revertir aquest efectes a l'hipocamp i al còrtex frontal (a les rates). Una exposició crònica a aquest dissolvent pot donar lloc a que el citoplasma s'encongeixi, les cisternes del reticle endoplasmàtic es dilatin, les mitocòndries s'inflin i mostrin crestes degenerades, la membrana del nucli es trenqui, la cromatina es desorganitzi. Això a les neurones de l'hipocamp i del còrtex cerebral. La timoquinona (50 mg/Kg) protegeix de tots aquests efectes.

La intoxicació amb acrilamida afecte les neurones. L'exposició subcrònica sol donar lloc a atàxia, debilitat de la musculatura esquelètica, i entumiment a mans i peus. A rates Wistar, 10 mg/Kg i.p. de timoquinona eviten els danys causats per 50 mg/Kg i.p. d'acrilamida. La timoquinona reverteix la pujada de MDA al còrtex cerebral i en general evita l'estrès oxidatiu causat per l'acrilamida.

El dany cerebral causat per la radioteràpia (radiació ionitzant) pot prevenir-se amb timoquinona o amb oli de *Nigella sativa*. La radiació ionitzant desencadena una cascada ROS/NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>-oxidant. El dany que podrien causar 5 Gy al crani (de rates) pot ser evitat amb 30 mg/Kg/dia i.p. de timoquinona, si la primera dosi de timoquinona es dona 1/2 hora abans de la radiació i cada dia un cop després durant 10 dies.

La dependència a la morfina i opioïdes similars pot ser evitada amb la timoquinona (en ratolins). Les injeccions repetides de morfina fa pujar el MDA, i el NO al cervell, i abaixar el GSH; la timoquinona (10 mg/Kg/30 minuts abans de la injecció de morfina) reverteix aquests paràmetres. La timoquinona també redueix la «tolerància» a l'efecte analgèsic de la morfina a 20 mg/Kg i.p., però a 40 mg/Kg i.p. pot donar problemes de coordinació motora als animals.

Pel que fa a la hiperamonèmia, la timoquinona actua com un agent terapèutic desinflamant les neurones. Junt a la crisina (100 mg/Kg), restaura al cervell (en rates hiperamonèmiques) els valors normals d'amoni, aigua, GS, GFAP, TNFalfa, iNOS, COX-2.

A les cèl·lules de càncer renal, la timoquinona indueix l'autofàgia a les 786-O i a les ACHN. També

inhibeix la migració i la invasió epitelial/mesènquima, ajudant-se de la via AMPK/mTOR. La timoquinona estimula l'expressió de l'E-cadherina i inhibeix la del Snail, del ZEB1, de la vimentina, a nivell d'ARNm i proteic, en el càncer de cèl·lula renal. Amb la timoquinona s'incrementen els nivells de fosforilació de la cinasa hepàtica B1 (LKB1) i AMPK. L'increment de l'E-cadherina i la reducció del Snail poden accentuar-se amb la sobre-expressió de la LKB1. La timoquinona, doncs, pot suprimir el fenotipus metastàtic i revertir la transició epitelial/mesènquima, mitjançant la regulació de la via de senyals LKB1/AMPK.

La timoquinona inhibeix la proliferació cel·lular, viabilitat i síntesis d'ADN de les cèl·lules canceroses (LNCaP, C4-B, DU145, PC-3) però no de les no canceroses (BPH-1) de l'epiteli prostàtic. Ho fa reprimint l'AR i l'E2F-1. Resumint, doncs, la timoquinona inhibeix el desenvolupament del càncer de pròstata depengui o no de les hormones (andrògens). La timoquinona inhibeix també els tumors de les cèl·lules C4-2B de pròstata. Quan a la pròstata hi ha un creixement tumoral després de la teràpia d'ablació, això indica que ja no hi ha més dependència hormonal però sí encara del receptor androgènic. L'E2F-1 (regulador de la proliferació cel·lular) hi juga un paper important. Pel que fa a la transició epitelial/mesènquima, la timoquinona és eficient disminuint la metastasi al càncer prostàtic a les cèl·lules DU145 i PC3, a més de revertir la transició, mitjançant l'augment de l'expressió de l'e-cadherina i disminuint la de la vimentina. La timoquinona redueix molt també els nivells de TGF-beta, Smad2 i Smad3 (a nivell de l'ARNm i de les proteïnes), associats a la transició. La timoquinona inhibeix la síntesis d'ADN, la proliferació i la viabilitat de les línies cel·lulars epitelials prostàtiques canceroses LNCaP, C4-B, DU145, PC-3, però de cap manera afecta a la línia no cancerosa BPH-1. A les canceroses abaixa AR i E2F-1. A les LNCaP augmenta molt el p21 (Cip1), el p27 (Kip1) i el Bax. La timoquinona encalla la progressió a les LNCaP de G1 a S, i això és concomitant amb una davallada d'AR i E2F-1. En tumors implantats, la timoquinona inhibeix el creixement de tumors derivats de la línia C4-2B en ratolins sense pèl. Aquesta supressió *in vivo* del creixement tumoral està associada a la davallada dramàtica de l'AR, de l'E2F-1 i de la ciclina A. Així, doncs, la timoquinona es mostra adient tant contra els tumors que depenen de l'androgen com contra els independents.

La timoquinona actua contra el càncer de bufeta de l'orina (T24, 253J), amb acció citotòxica envers aquestes cèl·lules, inhibint la llur proliferació, induint l'apoptosi, invertint la ràtio Bcl-2/Bax, augmentant l'activitat del citocrom C, augmentant l'acció de les proteïnes (GRP78, CHOP) relacionades amb l'estrès al reticle endoplasmàtic, i augmentant la caspasa 12. En definitiva, la timoquinona en aquestes línies cel·lulars de càncer de bufeta de l'orina, actua augmentant l'estrès al reticle endoplasmàtic i espatllant les mitocondries.

A les dones amb càncer de mama la metastasi sol anar associada a una sobre-expressió del CXCR4. La timoquinona inhibeix l'expressió del CXCR4 en cèl·lules de càncer de mama MB-231 triple-negatives. Això és concomitant amb la inhibició de la cadena del NF-kappaB i la supressió de l'ancoratge del NF-kappaB amb el promotor CXCR4. També amb la inhibició de la migració mediada pel CXCL12 i la invasió de cèl·lules MDA-MB-231. Aquest efecte inhibidor de la invasió/migració queda anul·lat quan se suprimeix el p65. En ratolins la timoquinona a dosi de 2-4 mg/Kg

inhibeix la metastàsis de la mama cap als pulmons, cervell, ossos. La timoquinona, actua com anticancerosa també a les cèl·lules de càncer de mama MCF-7/Topo i a les MMP-9 de Panc-1 (fent davallar-hi el NF-kappa-B i la MMP-9). Una emulsió molt fina de l'oli de calonge a dosi de 20-80 microL/mL provoca butllofes a la membrana cel·lular, vacúols al citoplasma, marginació de la cromatina i fragmentació del nucli a les cèl·lules MCF-7. La timoquinona inhibeix l'eEF-2K a les cèl·lules del càncer de mama triple negatiu, un dels més agressius. Inhibeix la proteïna i l'expressió de l'mARN del eEF-2K; també el Src/FAK i l'Akt; i indueix el supressor tumoral miR-603, en resposta a la inhibició del NF-kB. Això va associat a la davallada de la proliferació cel·lular, la formació de colònies, la migració i la invasió d'aquestes cèl·lules. La injecció de timoquinona in vivo (20-100 mg/Kg redueix el creixement dels tumors MDA-MB-231 i inhibeix l'expressió de l'eEF-2K (*eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase*). La timoquinona actua en sinergia amb la doxorubicina i el 5-fluorouracil contra el càncer de mama. Atura el cicle a G1, fa que es palesi l'annexina V + i activa les caspases 7,8,9. També fa incrementar l'activitat del gamma-PPAR, al qual s'ancora. Fa que es redueixi la migració i la capacitat invasora a les cèl·lules de la linia MDA-MB-231. Abaixa l'expressió del Bcl-2, Bcl-xL i la survivina en aquest càncer de mama.

A la melsa, més concretament als esplenòcits BLAB/c i C57/BL6, l'extracte aquós de la *Nigella sativa* estimula la proliferació cel·lular. I estimula l'activitat dels NK contra les cèl·lules tumorals YAK-1.

La timoquinona actua com a antitumoral també al carcinoma de cèl·lula escamosa SCC-VIII. Actua com a anticancerosa en cèl·lules A431 i Hep-2, per la via de l'apoptosi, mitjançant un increment del sub-G1, condensació de la cromatina, escorreguda de l'ADN, i cèl·lules Tunel-positives, augment de la ràtio Bax/Bcl-2, PARP, i caspases.

Al càncer de cèl·lula escamosa del coll de la matriu, la timoquinona exhibeix una IC50 a un s10 micrograms/mL, després de 72 hores, in vitro. Fins i tot es mostra més potent que el cisplatí, a la vegada que resulta menys o gens tòxica envers les cèl·lules sanes. Atura el cicle cel·lular a G1. Abaixa el Bcl-2.

La timoquinona sembla provocar l'apoptosi per al via independent del p53, amb expressió del p21 i aturada del cicle a la fase S, això almenys a les cèl·lules del càncer de còlon. La timoquinona actua contra les cèl·lules neoplàsiques de còlon SW-626 d'una manera similar a com ho fa el 5-fluorouracil, Val a dir que el seu preu és molt més econòmic. La timoquinona actua contra les cèl·lules HT-29 (d'adenocarcinoma de còlon). El tractament amb timoquinona i artemisina a les cèl·lules de càncer de còlon fa que hi hagi molt de ROS, i danys a l'ADN. La timoquinona redueix molt la viabilitat de les cèl·lules de càncer de còlon HCT116. HI indueix l'apoptosi, hi apuja el Bax i hi inhibeix el Bcl-2 i el Bcl-xL. També hi activa les caspases 3,7,9. I hi indueix la PARP. Hi disminueix la fosforilació, la localització nuclear i l'activitat del STAT3 i els seus productes: survivina, c-Myc, ciclina-D1, ciclina-D2.. I hi apuja l'expressió de p27 i p21 (proteïnes inhibidores del cicle cel·lular). La timoquinona atenua la fosforilació de les cinases JAK-2, Src, EGFR i TK.

A les cèl·lules del càncer d'estómac, la timoquinona fa davallar la Bcl-2, i augmentar la caspasa-3 i la caspasa-9. La timoquinona actua contra el poder mutagènic (incidència / multiplicació) del

benzopirè, almenys a la part superior de l'estómac.

Com a protectora de l'estómac, la timoquinona inhibeix la bomba de protons, la secreció àcida i la infiltració de neutròfils a la vegada que estimula la secreció de mucina i de NO. El macerat aquós de les llavors prevé la formació de la úlcera gàstrica produïda per agents necrosants. Aquest efecte antiulcerós ha de ser mediat per prostaglandines. Fa abaixar la LDH, MDA, MPO i la LPO i fa pujar el GSH i la SOD. Els nivells de CAT no s'alteren.

Com a protectora del còlon, la timoquinona (10 mg/Kg) prevé la colitis provocada, per exemple, pel sulfat sòdic/dextrà.

Com a protectora renal, l'oli de les llavors, amb vitamina C, prevenen els efectes nefrotòxics de la gentamicina. Així baixen els nivells d' OSI, TOS i de creatinina, i urea respecte al control, i apugen els TAC. 3 mL/Kg/d/10d d'oli reverteixen els efectes de 80 mg/Kg/dia i.m. de gentamicina. S'incrementen el TAS i el mGSH al còrtex renal. També la timoquinona reverteix els efectes nefrotòxics de la gentamicina. Respecte al cisplatí, la timoquinona fa abaixar el MDA i el 8-isoprostà que el cisplatí fa pujar als ronyons degut a una manca de regulació dels transportadors orgànics aniónics i catiónics. La timoquinona reverteix la pujada deguda al cisplatí de MRP2 i MRP4 i en canvi fa pujar la OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 que el cisplatí havia fet pujar. També la *Nigella sativa* protegeix els ronyons de la toxicitat del metotrexat. Abaixa els nivells de OSI i TOS i apuja els de TAC, al teixit renal i a la sang. Fa abaixar els valors de creatinina, urèmia, reactius tiobarbitúrics, NO<sup>3-</sup>/NO<sup>2-</sup> i fa pujar els de GSH, Gpx, CAT i ATP. L'oli de les llavors també reverteix la nefrotoxicitat de la ciclosporina A. En canvi les llavors només protegeixen les propietats histo-patològiques renals, sense poder revertir els paràmetres bioquímics.

L'oli de les llavors protegeix els ronyons (i el fetge) del bromobenzè. Evita la pujada de GSH, SDH, LDH, G-6-P-asa, proteïna sèrica, NO, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, i fosfolípids; i atenua els de MDA, SOD, AST, ALT, ALP. També disminueix el contingut en col·lagen als ronyons (i a fetge) i fa que millori l'estructura histològica an ambdós.

Com a protectora pulmonar, la nigel·lona i la timoquinona tenen un efecte antiespasmòdic sobre la tràquea i milloren la respiració. Això almenys quan els espasmes han estat provocats pel LT4, o per Ba<sup>++</sup>/carbacol/LT. La nigel·lona té un efecte saludable sobre la capa mucosa-ciliar. Diversos extractes de les llavors tenen un efecte relaxant sobre la tràquea. Té efectes saludables sobre la inflamació pulmonar, la inflamació peribronquial, la infiltració alveolar septal, l'edema alveolar, l'exsudat alveolar, la infiltració alveolar de macròfags, la fibrosi intersticial, el granuloma i la formació de necrosi. Fan abaixar l'activitat de la NOS i millorar la presència de la proteïna surfactant D. També protegeixen de la hiperòxia de neonats i els prevé la displàsia broncopulmonar. El nigel·lò (polímer de la timoquinona) es antiespasmòdic, broncodilatador, antihistamínic.

Com a protectors de neurones, els extractes de les llavors, i més el fet amb metanol, tenen un efecte sedant sobre el SNC i analgèsic. Com a ansiolítics, apugen el 5-HT i abaixen l'àcid OH-indol-acètic al cervell. A la llarga milloren l'aprenentatge i la memòria i disminueixen el consum de 5HT (serotonina) i baixen l'ansietat, però p'apugen els nivells de triptòfan al cervell i al plasma. La timoquinona modula el GABA i l' NO. En condicions estressants, la timoquinona (20 mg/Kg) abaixa els nivells de NO<sup>2-</sup> al plasma i reverteix la davallada de GABA al cervell. La via ansiolítica de la timoquinona té que veure amb les vies NO-GMPc i GABAnèrgiques. Per altra banda, 4 mL/Kg p.o. d'oli de llavors inhibeix la tolerància al tramadol (50 mg/Kg s.c.). L'oli evita les pujades de NO,



MDA i les baixades de GSH. Però no altera els nivells de glutamat. La N-acetil-cisteïna (50 mg/Kg) fa més gran l'efecte inhibitori de l'oli, mentre que la L-arginina (300 mg/Kg) l'anul·la.

Pel que fa a l'artritis reumatoïdea, la timoquinona la redueix mitjançant un seguit d'accions. Fa minvar la proteïna C reactiva, la inflamació sinovial, l'erosió òssia i la formació de pannus. També fa minvar les nivells d'ARNm del TLR2, TLR4, IL-1beta, IL-8, COX-2, 5-lipo-oxigenasa, LTC4-sintasa, MCP-1, NF-kappa-beta, i TNF-alfa. Per altra banda, la timoquinona no afecta els marcadors sanguinis relacionats amb la intoxicació hepàtica (ALT, AAT) o renal (urea, creatinina).

L'alfa-hederina és una saponina antiparasitària eficaç contra paràsits intestinals, fins i tot per via tòpica., i, per via interna, estimula la gana, i actua com a mucolítica i expectorant.

La timoquinona provoca canvis epigenètics a les cèl·lules pancreàtiques canceroses, i ho fa mitjançant l'acetilació de les histones. Redueix, doncs, la producció i l'activitat de les HDAC (histona-deacetilases), paralitzant la transcripció. La timoquinona actua contra les MIA PaCa-2 (de carcinoma de pàncrees). Pel que fa a la diabetis, la timoquinona fa incrementar les nivells d'insulina, el pèptid-C, i fa minvar els nivells de MDA, danys a l'ADN, vacuolització i fragmentació mitocondrial. Preserva i reactiva les cèl·lules beta pancreàtiques. Fa minvar els nivells de la HbA2c. Normalitza els nivells de lípids i fa recular la resistència a la insulina. Dona més reactivitat als vasos sanguinis, i reverteix la disfunció endotelial i la inflamació vascular. Al pàncrees, la timoquinona fa que a les cèl·lules FG/COLO357 i CD18/HPAF hi hagi menys expressió de MUC4, i hi indueix l'apoptosi mitjançant l'activació de la cinasa c-Jun NH(2) terminal/p38. La davallada de la MUC4 és concomitant amb l'augment de l'apoptosi, una menor motilitat i capacitat migratòria de les cèl·lules canceroses. La timoquinona suprimeix la migració i la capacitat invasiva de les cèl·lules Panc-1, i abaixa el NF-kB i la MMP-9 a aquelles cèl·lules. També als tumors implantats la timoquinona redueix el creixement tumoral.

La timoquinona s'empra contra la hiperglucèmia de la diabetis tipus II. La normalització a partir de nivells elevats de glucosa a la sang depèn, per una banda, de l consum dels teixits perifèrics, i, per l'altra, de la secreció d'insulina per part de les cèl·lules beta del pàncrees. Tant la timoquinona com l'extracte de *Nigella sativa* regulen les ràtios NAD(P)H/NAD(P) per un mecanisme cíclic de redox depenent de la quinona. El contingut en timoquinona està directament i positiva relacionat amb l'activitat redox cíclica dels extractes. L'exposició aguda o crònica a la timoquinona, o a l'extracte, apuja la secreció d'insulina i està associada a la capacitat d'ambdues d'incrementar la ràtio ATP/ADP. La timoquinona, a més, millora la deficiència de secreció d'insulina. Això està associat a la normalització de l'acumulació de malonil-CoA, a l'elevació de l'acetil-CoA carboxilasa, de la sintasa àcida de grasses, i de proteïnes lligades als àcids grassos, tot seguint a la sobrecàrrega de glucosa. Tot això ve a indicar que la timoquinona modula el circuit redox de les cèl·lules beta i augmenta la llur sensibilitat a la glucosa i a la insulina en condicions normals o en hiperglucèmia. Això va associat amb la capacitat de regular el flux lípid-carbohidrat per la baixada de la acetil-CoA-carboxilasa i la malonil-CoA. La *Nigella sativa* reverteix cap a valors normals la CAT i l'aril-sulfatasa-B que la diabetis tendeix a alterar. La planta abaixa els valors de l'aril-sulfatasa i apuja

els de la CAT.

La timoquinona o els extractes de les llavors de la *Nigella sativa* protegeixen el fetge d'una dieta hiperlipídica. Eviten la obesitat, redueixen el pes corporal, eviten la pujada del MDA i apugen la CAT, el PON1 i el TAC. La UCP-1 (del teixit gras bru) s'apuja quan a la dieta hiperlipídica s'hi afegeixen extractes de les llavors fets amb alcohol o hexà.

Respecte a la funció hepatoprotectora de la timoquinona, almenys a les cèl·lules estrellades té lloc mitjançant l'AMPK (*AMP-activated protein kinase*). Almenys *in vitro*, el TGF-beta atenua la LKB1 (*liver kinase B-1*). I la fosforilació de la AMPK. La timoquinona inhibeix l'expressió del col·lagen-I, alfa-SMA, TIMP-1; però apuja l'expressió de la MMP-13. Amb això contribueix a prevenir l'activació de les cèl·lules hepàtiques estrellades induïda pel TGF-beta. A més, la timoquinona indueix l'expressió del PPAR-gamma (*peroxisome proliferator activated receptor-γ*), que seria inhibida per l'eliminació de l'AMPK. *In vivo*, ratolins C57B/6, quan són alimentats amb una dieta amb etanol durant 10 dies i després són emborrats amb 5 g/Kg de pes corporal amb més alcohol etílic, manifesten el dany hepàtic amb uns nivells alts d'amino-transferasa i triglicèrids. La timoquinona (20-40 mg/Kg) reverteix aquestes pujades si es dona amb la dieta cada dia. I activa la LKB1 i la fosforilació de l'AMPK. També apuja l'expressió del SIRT1. Així, doncs, resumint-ho, la via de l'AMPK és clau per a controlar el dany hepàtic i la timoquinona el reverteix a les cèl·lules estrellades desactivant la inducció pel TGF-beta. La fibrosi hepàtica pot ser revertida per la timoquinona (20 mg/Kg) almenys quan ha estat induïda per tioacetamida (200 mg/Kg p.o.). La timoquinona redueix l'expressió de l'ARNm de l'actina-alfa, del col·lagen I i del TIMP-1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase-1*). També abaixa el TLR4 i els nivells de citocines inflamatòries. I inhibeix la fosforilació de la PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*). La timoquinona apuja la fosforilació de la AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*). I de la LKB-1 (*liver kinase B*).

Respecte al carcinoma hepatocel·lular, la timoquinona té efectes saludables. Almenys quan ha estat provocat per la N-nitroso-dietilamina. La timoquinona (20 mg/Kg de pes corporal) redueix molt els paràmetres de lesió hepàtica i els marcadors tumorals; i prevé la formació de nòduls. La timoquinona indueix l'atura del cicle cel·lular a G1/S mitjançant la baixada de p21/WAFa/CIP1), CDK4, ciclina D1, ciclina E.

La timoquinona inhibeix el creixement de les línies cel·lulars de colangiocarcinoma TFK-1 i HuCCT1. N'inhibeix la proliferació cel·lular, hi indueix l'aturada del cicle cel·lular i hi promou l'apoptosi, almenys *in vitro*. *In vivo* hi inhibeix el creixement tumoral i l'angiogènesi. Una explicació és que hi indueix la baixada del PI3K/Akt i el NF-kB i gens que regulen: pAKT, p65, XIAP, Bcl-2, COX-2, VEGF.

Com a relaxant de la musculatura llisa, la *Nigella sativa* o la timoquinona tenen efectes contrastats. A la tràquea, l'oli de calonge té més efecte com a relaxant que al budell prim. L'oli essencial pot protegir del bronc-espasme provocat per la histamina, sense que això impliqui que afecta els receptors H1 de la histamina. També la maceració o extractes aquosos fets en calent tenen un efecte relaxant sobre la fibra llisa de la tràquea. Els efectes més forts són els dels extractes (amb més flavonoides) fets amb metanol i amb diclorometà. A la musculatura llisa dels vasos sanguinis

la *Nigella sativa* (10 mg/mL d'extracte hidroalcohòlic) té també un efecte relaxant. Tant a l'aorta com a l'artèria pulmonar. Tant l'oli volàtil com l'extracte etanòlic inhibeixen les contraccions del jejú (induides per acetil-colina o  $K^+$ . ) i això independentment de l'addició o jo de  $Ca^{++}$ . Per altra banda, 10-100 mM de timoquinona també inhibeixen aquestes contraccions provocades per un increment del  $K^+$  exterior a les cèl·lules. L'explicació ha de ser que la timoquinona bloca els canals operats per  $Ca^{++}$  al jejú i a l'íleon. També l'oli volàtil de *Nigella sativa* inhibeix les contraccions espontànies de la fibra llisa de l'úter. L'efecte relaxant s'ha de deure en aquest cas a un efecte anti-oxidàtic. L'acció espasmolítica a vegades s'explica pel bloqueig dels canals de  $Ca^{++}$ . Aquest efecte és més fort (x10) amb l'extracte fet amb èter de petroli que amb l'aquós. L'addició de  $K^+$  provoca l'activació de l'entrada de  $Ca^{++}$  pels canals. Els extractes de la planta, però, no tenen efecte antiespasmòdic quan els espasmes han estat provocats per l'addició de KCl al medi que envolta les fibres llises, excepte quan la contracció muscular és provocada per la metacolina. Això indica que la planta pot operar pels canals de  $K^+$  també. La hiper-polarització de la membrana és el resultat de la sortida de  $K^+$  deguda a l'obertura dels canals de  $K^+$  a les cèl·lules de la fibra llisa vascular. Això va seguir pel tancament dels canals de  $Ca^{++}$  operats amb voltatge. I això fa que es redueixi l'entrada de  $Ca^{++}$ , i així s'activa la vasodilatació. Aquestes cèl·lules tenen tant canals no selectius de  $K^+$  com canals més selectius KATP. La *Nigella sativa* pot bloquejar no selectivament els canals KATP a l'aorta. La relaxació de l'artèria pulmonar per part de la timoquinona pot quedar invalidada per l'addició d'un bloquejador dels canals ATP-sensibles al  $K^+$  (com ara la glibenclàmida). Per tant, queda demostrat que la relaxació sobre l'artèria pulmonar té lloc mitjançant l'activació dels canals de  $K^+$ . L'efecte anticolinèrgic de la *Nigella sativa* en extracte aquós queda palesat per la resposta a la metacolina (un agonista muscarínic) amb presència d'atropina a les fibres de la tràquea. Els extractes de la planta i l'atropina estiren cap a la dreta la corba de la resposta a la metacolina. La màxima resposta no és possible amb presència de l'extracte. Això demostra un efecte antagonista competitiu de l'extracte aquós, i un efecte antagonista no competitiu sobre els receptors muscarínics. L'alfa-pinè i, de manera competitiva, el carvacrol (present a la planta) també tenen un efecte anticolinèrgic sobre els receptors muscarínics. *In vivo* l'oli volàtil de la planta inhibeix el broncospasme provocat per la histamina. El carvacrol, almenys, té un efecte antagonista competitiu sobre els receptors H1 de la fibra muscular llisa de la tràquea. Per altra banda, els extractes aquosos de *Nigella sativa* tenen un efecte estimulador sobre els adrenoreceptors B2. També el carvacrol. D'una banda, l'efecte vaso-relaxant de l'extracte hidroalcohòlic de la planta a les fibres aòrtiques, que es contrauen sota els efectes del KCL o de la fenilefrina (un agonista selectiu dels receptors alfa-adrenèrgics), i de l'altra, l'efecte relaxant de la timoquinona sobre la fibra llisa de l'artèria pulmonar, que es contrau sota els efectes de la fenilefrina, indiquen el paper del bloqueig dels receptors alfa-adrenèrgics en l'efecte vaso-relaxant de la planta. Recordem que els receptors beta estan relacionats amb la vasodilatació, i els alfa amb la vaso-constricció. Altres possibles vies de relaxació de la fibra llisa per part de la planta podrien ser:

1. bloqueig no competitiu dels receptors alfa-1, de serotonina, i de l'endoteli
2. inhibició de la generació d'eicosanoids (TXB2, LTB4)

3. estabilització dels mastòcits amb la conseqüent inhibició de l'alliberament d'histamina
4. inhibició de la síntesis de PGD2 i de la resposta immunitària Th2
- 5.
6. La timoquinona indueix l'expressió de la hemo-oxigenasa 1 als queratinòcits humans, i ho fa per la via d'activació Nrf/ARE, essent les dianes Akt i AMPKalfa. La timoquinona incrementa la localització del Nrf2 (*nuclear factor (NF)-erythroid2-(E2)-related factor-2*) al nucli i apuja l'activitat genètica de la resposta antioxidant (*ARE=antioxidant response element*). La timoquinona indueix la fosforilació de l' ERK (*extracellular signal-regulated kinase*). Akt, i AMPKalfa (*cyclic AMP-activated protein kinase-α*). La timoquinona genera ROS, però el pre-tractament amb N-acetil-cisteïna ho revertiria, així com l'expressió de tots els altres paràmetres esmentats (Akt, AMPKalfa, Nrf2, ARE-luciferasa, HO-1).

Pel que fa als condròcits, la timoquinona hi té efectes antineoplàstics i antiinflamatoris en tumors variats. *In vitro*, amb 2' microM la timoquinona hi provoca l'apoptosi i molt de ROS. Això queda inhibit en presència de la N-acetil-cisteïna. La timoquinona fa pujar la fosforilació del PI3K/Akt, del MAPK/p38, del ERK 1/2 i de la JNK cinasa.

Pel que fa als osteosarcomes, la timoquinona indueix la inhibició del llur creixement i l'apoptosi, almenys a la línia SaOS-2. Allí, la timoquinona abaixa molt l'activitat del NF-kB, la XIAP, la survivina i el VEGF. També activa la caspasa 3 i el Smac. I inhibeix l'angiogènesi i el creixement tumoral.

### PRINCIPIS ACTIUS (LLAVORS)

- 1,8-cineol
- 17-O-(β-d-glucopiranosil)-4-O-metil-nigelidina
- 2-tridecanona
- 24-metil-lofenol
- 24-metilèn-cicloartanol
- 24-metilèn-cicloartanol
- 3-O-[β-D-xilopiranosil-(1→2)-α-L-rhamnopiranosil-(1→2)]-β-D-glucopiranosil]-11-metoxi-16,23-dihidroxí-28-metilolean-12-enoat
- 3-O-[β-D-xilopiranosil-(1→3)-α-L-rhamnopiranosil-(1→4)-β-D-glucopiranosil]-11-metoxi-16-hidroxí-17-acetoxí hederagenina
- 3-O-[β-D-xilopiranosil (1.3)-α-L-rhamno-piranosil (1.2)-β-L-arabino-piranosil]-28-O-[β-L-rhamno-piranosil (1.4)-β-D-gluco-piranosil(1.6)-β-Dgluco-piranosil] hederagenina
- 3-O-[β-D-xilopiranosil (1→3)-α-L-rhamnopiranosil (1→2)-α-L-arabino-piranosil]-28-O-[α-L-rhamnopiranosil (1→4)-β-D-glucopiranosil (1→6)-β-D-gluco-piranosil] hederagenina
- 3-O-[β-D-xilopiranosil-(1→2)-α-L-rhamno-piranosil-(1→2)-β-D-glucopiranosil]-11-etoxi-6,

23-dihidroxi-28-metilolean-12-enoat

- 4-O-metil-nigeglanina
- 4-O-metil-nigel·lidina
- **4-terpineol**
- 5-dehidro-avenasterol
- 7-dehidro-avenasterol
- acetovanil·lió (var. hispidula)
- àcid aràbic
- àcid araquídic
- àcid araquidònic
- àcid ascòrbic
- àcid aspàrtic
- àcid clorogènic
- àcid dehidro-ascòrbic
- àcid dihomolinolènic (10%)
- àcid eicosadienoic (3%)
- àcid esteàric (15%)
- àcid ferúlic
- àcid gal·lic
- àcid glutàmic
- àcid indol-3-acètic
- àcid linoleic conjugat
- àcid linolènic (50%)
- àcid mirístic
- àcid oleic (20%)
- àcid p-hidroxibenzoic (var. hispidula)
- àcid palmític (15%)
- àcid palmitoleic
- àcid salicílic
- àcid sinàpic (0.7 %)
- àcid tànnic
- àcid trans-2-hidroxicinàmic
- àcid trans-cinàmic
- àcid vanílic [també a les tiges i arrels]
- àcid-3-hidroxi-benzoic
- àcid-5-hidroxi-ferúlic
- àcid-p-cumaric
- alanina

- alcaloides: ISOQUINOLÍNICS (NIGEL·LICI MINA, NIGEL·LICI MINA-N-ÒXID), imidazòlics (NIGEL·LIDINA, NIGEL·LICINA)
- alcohol alifàtic
- alfa-espinaesterol
- alfa-hederina (terpè) [i a les fulles]
- **alfa-pinè**
- alfa-sitosterol
- alfa-thujè
- amargants
- anisaldehyd
- apiol
- arginina
- aromadendrè
- asparagina
- astragalina
- avenasterol-5-èn
- avenasterol-7-èn
- beta-amirina [i a les fulles]
- beta-mircè
- beta-pinè
- beta-sitosterol
- borneol
- bornil-acetat
- butirospermol
- Calci 0.6%
- camfè
- càmfora
- campestanol
- campesterol
- carbohidrats 25-29%
- cariofil·lè
- carotè
- **carvacrol**
- carvè
- carvona
- cel·lulosa 7%
- ciclo-artenol
- ciclo-eucalenol

- ciclo-art-23-metil-7,20, 22-trièn-3beta,25-diol
- ciclo-art-trièn-23-etil-7
- ciclo-eucalenol
- cimè
- cistina
- citrostadienol
- colesterol
- Coure
- cumarines
- D-limonè
- damascenina (paralitzant a grans dosi)
- defensines (pèptids) Ns D1, Ns D2.
- **ditimoquinona**
- esterol
- estigma-5,22-dièn-3-beta-D-glucopiranòsid
- estigmast-7-en-3-beta- ol
- estigmastanol
- estigmasterol
- estigmasterol-7-èn
- estragol
- fencè
- fenil-alanina
- Ferro 0.01%
- fibra 6-8%
- fitosterols
- flavonoides: apigenina catecol, epicatecol, kaempferol, quercetina, quercitrina
- fosfolípids: fosfatidilcolina, fosfatidil-etanolamina, fosfatidil-serina, fosfatidil-inositol, fosfatidil-glicerol, lisofosfatidil-etanolamina, lisofosfatidil-colina
- Fòsfor 0.5%
- germacrè
- glicina
- glucosa
- gramisterol
- grasses (lípids) (28-31%): 5-60% àcid linoleic 44-55% alfa-sitosterol + 20-25% àcid oleic + 6-20% estigmasterol +12% àcid palmític + 10% àcid dihomolinoleic + 3% àcid eicosadienoic + 3% àcid esteàric + àcid araquidònic + àcid linolènic + àcid mirístic + àcid palmitoleic + beta-sitosterol + campesterol + colesterol + delta-5-avenasterol + delta-7-avenasterol + delta-7-estigmasterol.

- hederagenina
- hederagenina-glucòsid
- hidroxacetofenona (var. hispidula)
- hidroxicetona beta-insaturada
- isoleucina
- isoquercetina
- junipè
- kaempferol (1%)
- kalopanaxaponina I [a les fulles]
- leucina
- linalool
- lipasa
- lisina
- limonè
- lofenol
- **longifolè** (sesquiterpè)
- longipinè
- Magnesi 0.3%
- Manganès
- melantigenina
- melantina (tòxica a grans dosis)
- metionina
- miristicina
- n-nonan
- nigefenol C (var. *hispidula*)
- nigel·lamine (A1, A2, A3, A4, **A5; B1, B2**) (alcaloides diterpènics)
- nigel·lanina
- nigel·lanoide
- nigel·licimina
- nigel·licimina-N-òxid
- nigel·licina
- nigel·lidina
- nigel·lidina-4O-sulfur
- nigel·lona (=ditimoquinona)
- nigil·lina
- obtusifoliol
- oli essencial **\*\***(0.5-1.5 %)
- **p-cimè**



- p-hidroxi-benzaldehid (*var. hispidula*)
- Potassi 0.8%
- prolina
- proteïnes 23-26%
- quercetina
- quercitrina
- resina
- rhamno-galacturonan I (pèptid-polisacàrid del tipus...)
- rutina
- sabinè
- salfredina B11 (*var. hispidula*)
- saponines
- Seleni
- serina
- Sodi 0.2%
- t-anetol
- tanins
- taraxerol
- **timohidroquinona**
- **timol**
- timol-O-soforòsid
- **timoquinona** (2-metil-5-isopropil-1,4-benzoquinona)
- tionines (NsW1 NsW2)
- tirosina
- tirucal·lol
- trans-anetol
- treonina
- triptòfan
- triterpèns (saponines)
- valina
- vitamines: A, B1, B2, B3, C
- Zinc
- 

**\*\* (oli essencial)**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6068864/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546729/>

	%	RI#	
α-Thujene	5.6	919	
α-Pinene	1.4	928	

Sabinene	0.8	967	
$\beta$ -Pinene	1.7	973	
$\alpha$ -Phellandrene	0.1	1003	
$\alpha$ -Terpinene	0.2	1012	
p-Cymene	31.4	1019	
Limonene	1.0	1024	
1,8-Cineole	0.1	1025	
$\gamma$ -Terpinene	0.2	1050	
trans-Sabinene hydrate	0.1	1101	
Unidentified B*	6.8	1113	
Terpinen-4-ol	1.0	1172	
p-Cymen-8-ol	Trace	1179	
$\alpha$ -Terpineol	Trace	1189	
Cuminal	Trace	1240	
Carvone	Trace	1241	
Thymoquinone	37.6	1248	
trans-Sabinene hydrate acetate	0.1	1258	
Bornyl acetate	0.2	1285	
Thymol	0.2	1289	
Carvacrol	1.4	1295	
$\alpha$ -Longipinene	0.5	1353	
Longifolene	2.0	1405	
Thymohydroquinone	3.4	1559	
10-epi- $\gamma$ -Eudesmol	0.3	1625	
$\beta$ -Eudesmol	0.5	1652	
$\alpha$ -Eudesmol	0.4	1655	
Total		90.2%	

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3933240/>

- (E)-4-isopropil-5-metil-hexa-2,4-dièn-1-ol (1%);
- 1-hepta-triacontanol (2%);
- 2,3-epoxicaran;
- 3-ciclohexèn-1-carboxialdehid- 1,3,4-trimetil (0.5%);
- 4-terpineol (4%),
- alfa-fel·landrè (1.6%);
- alfa-pinè (8-15 %);
- arsacol;
- benzèn-acetonitril,4-hidroxi (0.3%);
- benzèn-metanol, alfa, alfa-4-trimetil;
- beta-pinè;
- carvacrol (1-8%);
- carvona;
- cis-p-menta-2,8,dièn-1-ol;

- citronel·lol;
- cuparè;
- ditimoquinona;
- eremofil·lè;
- etil·èsters d'àcids grassos;
- etil·iso·al·locholat;
- hidroxitoluè butilat (0.5%)
- llimonè;
- longifolè;
- metil·palmitoleat (0.65%);
- neolignà;
- ocimè;
- p·cimè (8-40%);
- pseudo·pel·letierina;
- t·butil·hidroquinona (0.3-11%);
- tetra·acetil·d·xilonic nitril;
- thujol;
- timohidroquinona;
- timol;
- timoquinona (1-25-50%);
- 
- Àcids carboxílics: acètic, propanoic, isobutanoic, propenoic, pentanoic, hexanoic, (E)-3-hexanoic, heptanoic, octanoic, nonanoic, hexadecanoic, octadecanoic.
- Alcohols: 2-metil-3-butanol, 3-penten-2-ol, (Z)-2-metil-2-buten-1-ol, furfural, 2-(2-etoxietoxi) etanol, alcohol benzílic, alcohol fenetílic.
- Fenols: guaiacol, fenol, eugenol.
- Terpens: llimonè
- Èsters: benzil·acetat, etil-4-etoxibenzoat.
- Cetones: acetoïna, hidroxiacetona.
- Aldehids: furfural
- Lactones: butirolactona
- Hidrocarurs: M·xilè, estirè.

**Per a més informació, consultar:**

[https://www.researchgate.net/publication/320044949\\_Nigellalogy\\_A\\_Review\\_on\\_Nigella\\_Sativa](https://www.researchgate.net/publication/320044949_Nigellalogy_A_Review_on_Nigella_Sativa)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5633670/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584300/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466966/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2583426/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884225/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642442/>

**timoquinona**

**alfa-hederina**

\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*

## **NIGELLA DAMASCENA L.** [1753, Sp. Pl. : 534]

### **NOMS POPULARS**

**Alemanys:** Jungfer im grünen

**Anglès:** Lady-in-the-mist / Love-in-a-mist/ Devil-in-the-bush

**Aragonès:** arañuela.

**Castellà:** agenuz, agenuz de jardín, ajeluz, ajenuz, ajenuz de jardín, araña, arañas, arañuela, arañuelas, axenuz, capuchino, estrella de mar, farolillo, manueles, neguilla, neguilla común, neguilla damascena, neguilla damascena de Cienfuegos, neguilla damascena de flor doblada, neguilla de Damasco, neguilla que hace la simiente muy negra, trompo.

**Català:** aranya, aranya de camp, aranyes, aranyola, barba d'ermità, ermità, estel, estela-mare, estrella de camp, estrelleta de camp, estrelletes de camp, flor d'aranya, Herba de capseta, llanternes, lluenta, niella lluent, niella lluenta, unflabou.

**Euskera:** abechea, gatu-bixar, katu-bixar, katu-bixarra.

**Francès:** Chéveux de Venus

**Gallec :** barbas-do-velho, damas-entre-verde, damas-no-bosque, luceiros, luceros.

**Italià:** Damigella scapigliata

**Mallorquí :** aranya, estela-mare, herba de capseta, llanterna, llanternes.

**Portuguès :** alipivre, alipivre-dos-campos, barbas de velho, barbas-de-velho, barbas-do-velho, cabelos-de-Vénus, dama-entre-verdes, damas entre verde, damas no bosque, damas-do-bosque, damas-entre-verde, damas-no-bosque, luceiros, nigela, nigela-dos-alqueives.

**Valencià:** aranya, flor d'aranya, unflabou.

### **PROPIETATS**

- antihelmíntica
- antiinflamatòria
- astringent
- biliar
- carminativa
- colagoga
- condiment
- emmenagoga
- estomacal

- hepàtica
- mucolítica
- vermífuga

### AFFECIONS

- amenorrea
- colangitis (bufeta i conductes biliars inflamats)
- dismenorrea
- Grampositius: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.
- *Leishmania*
- melsa inflamada
- paràsits intestinals
- tuberculosi

### EFFECTES FISIOLÒGICS

Tant el beta-lemè com la damascenina, als neutròfils, tenen efectes antiinflamatoris. En concret abaixen la IL1beta, la IL-8, el TNF-alfa i la MMP-9. El beta-lemè arriba a representar la meitat del contingut de l'oli essencial de les llavors. I té una activitat contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra notable, a partir de 250 microggrams/mL.

El damasterpè V (inhibició del 35.0%) i 2-fenilacetil 13-benzoil damasterpenol (32.0%) tenen activitat antiviral a 10 µM.

\* Les proteïnes o llurs fraccions són antioxidants. La gluteïna-2 i l'albumina són inhibidores de l'ACE (abaixen la pressió). I més la globulina al cap de 4 h de digerir-les amb pepsina. La gluteïna-2, hidrolitzada, és la fracció més antioxidant.

### TOXICITAT

La damascenina no mostra toxicitat (100 mg/Kg i.p.) envers el fetge, els ronyons o els eritròcits (1 mg/mL). Podria passar que provoquessin basques o nàusees.

### COMPOSICIÓ DE L'OLI ESSENCIAL DE *NIGELLA DAMASCENA* L. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017462/>

<i>Nº</i>	<i>Compost</i>	<i>tr</i>	<i>RI</i>	<i>àrea (%)</i>
1	2,4-dimetil-heptà	4.057	850	0.16
2	àcid hexanoic, isopropil èster	9.838	1020	0.13
3	2-metoxil-6-antranilat	13.270	1227	0.10
4	sativè	15.500	1352	0.07
5	longifolè	15.910	1376	0.09
6	iso-β-lemè	16.120	1383	0.13
7	β-burbonè	16.187	1388	2.38

8	$\beta$ -elemè	16.270	1398	47.37
9	isocariofil·lè	16.570	1415	0.08
10	7-isoprenil-1- metil-4- metilen- decahidro- azulè	16.707	1428	0.91
11	$\beta$ -cariofil·lè	16.803	1430	0.06
12	selina 4,11-diè	17.640	1482	2.68
13	$\gamma$ -gurjunè	17.703	1486	0.69
14	valencè	17.787	1488	0.69
15	$\beta$ -selinè	17.940	1495	10.10
16	$\alpha$ -selinè	18.043	1506	13.52
17	$\alpha$ -bulnesnè	18.143	1514	0.43
18	8- isopropenil-1,5 dimetil 1,5- ciclodecadiè	18.223	1519	1.18
19	$\delta$ -cadinene	18.320	1524	0.16
20	7-epi- $\alpha$ -selinè	18.403	1532	3.26
21	metil 2- amino-3- metoxil benzoat	18.780	1553	0.06
22	elemol	18.807	1557	0.93
23	damascenina	19.073	1575	11.97
24	elema-1,3- dièn-6- $\alpha$ -ol	19.837	1630	0.24
25	selina-6-en-4- ol	20.523	1673	0.67
26	longifolén- aldehid	20.670	1680	0.07
27	oleil-alcohol, metil èter	22.300	1802	0.22
28	desconegut	22.353	1807	1.07
29	1-octadecanol, metil èter	22.623	1828	0.32
	<b>Total</b>			99.2

**tr**— temps de retenció ; **RI**— índex de retenció mesurada

#### ALTRES PRINCIPIS ACTIUS DE LA *NIGELLA DAMASCENA*

- 1-O-(2,4-dihidroxi)fenilacetil glicerol
- 2-fenilacetil 13-benzoil damasterpenol
- colina
- damasterpens V-VIII

- derivats del metil-antranilat
- dolabel·là (diterpens),
- ésters de l'àcid butíric i de l'àcid caproic (donen aroma més aviat dolça a les llavors).
- hiperòsid (1 microgram/g de pes sec).
- licina
- mono-terpens
- nigel·lòsids:
  - **(A)** 3-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1-->2)-alpha-L-arabinopyranosyl gypsogenin 28-beta-D-glucopyranosyl-(1-->6)-beta-D-glucopyranosyl ester,
  - **(B)** 3-O-beta-D-glucopyranosyl-(1-->3)-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1-->2)-alpha-L-arabinopyranosyl gypsogenin 28-beta-D-glucopyranosyl-(1-->6)-beta-D-glucopyranosyl ester,
  - **(C)** 3-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1-->2)-beta-D-xylopyranosyl hederagenin 28-beta-D-glucopyranosyl-(1-->6)-beta-D-glucopyranosyl ester
  - **(D)** 3-O-beta-D-glucopyranosyl-(1-->3)-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1-->2)-beta-D-xylopyranosyl hederagenin 28-beta-D-glucopyranosyl-(1-->6)-beta-D-glucopyranosyl ester.
- proteïnes \*
- sesquiterpens