

pseudo-shikonina -I

PMM-034

shikonina

Fusarium tricinctum, estimulador de la producció de shikonina. Imatge de Mccullagh.

rel de *Lithospermum officinale*, a Collserola

MILL DEL SOL

LITHOSPERMUM OFFICINALE L.

[Sp. Pl. 1: 132, 1753] 2n = 28

NOMS POPULARS

Alemanya: Echter steinsame/ Gebräuchlicher steinsame/ Meergries / Steinhirse / Steinsame / Steinsamme

Anglès: Common gromwell/ European gromwell / European stoneseed / Gromwell / Grummel / Lithospermum officinale / Pearl gromwell

Àrab: حب الحجر الطبي

Castellà: Mijo del sol/ Granos de amor / Lagrimas del rey David / Aljófar/ aljófares gruesos/ entortijada pajiza/ granos de amor (fruto)/ hierba granada/ litospermo/ litospermo menor/ lágrimas de David/ mijo del sol (fruto)/ mijo del sol mayor/ mijo del sol menor/ perlina/ te de Benasque/ té/ té blanco/ té de Miranda/ té de huerta/ té de la Virgen/ té de perla/ té en grano/ té fino/ té negro.

Català: Mill del sol, cua de gat, grana dura, herba de l'ull del sol, herba de la pedra, herba de la pedreta, herba de les pedres, herba de pedra, herba del mal de pedra, herba pedrera, herba pedrera de muntanya, herba sanguinària, mill, mill bord, mill roquer, mill solar, mill-del-sol, millet del sol, planta per al mal de pedra, te de camí, te de gra, té.

Danès: Læge-stenfrø

Eslovac: Kamienka lekárska

Eslovè: Navadni železnik / Železnik navadni

Finlandès: Rohtorusojuuri

Francès: Grémil officinal/ Grémil / Herbe aux perles / Thé de Fontainebleau

Gallec: aljofareira, aljôfar, herba das doas, milho do sol, peroleira, pérola.

Gaèlic: Gormail

Grec: Λιθόσπερμο το φαρμακευτικό

Holandès: Glad parelzaad/ Glad echt parelzaad / Glad parelkruid

Hongarès: Kőmagvú gyöngyköles

Italià: Erba perla maggiore/ Litospermo / Litospermo comune / Miglialsole

Japonès: せいようむらさき / Shikon

Noruec: Legesteinfør/ Lækjesteinfør

Occità: herbo di perlo, Grana de catlà

Persa/farsi: سنگدانه

Polonès: Nawrot lekarski

Portuguès: aljofar, aljofareira, aljôfar, aljôfar, herba das doas, milho do sol, perola herva, peroleira, pérola.

Rus: Воробейник лекарственный

Suec: Stenfrö

Txec: Kamejka lékařská/ Kamějka lékařská

Ucrainès: Горобейник лікарський

Vasc/Euskera: artatxiki, artoxe, artoxehe, izkiribeltz, montruso, te perladun, te perladuna, te-perladuna, teá.

Xinès: 小花紫草/ 紫根草/ zi gen cao, zicao

HISTÒRIA

Dioscòrides (segle I), assegurava que beure les llavors en vi feia esmicolar les pedres de les vies urinàries i expulsar-les. Comentaris de reedicions posteriors es presten a confusions amb *Coix-lacryma-jobis*, cereal de llavors de forma similar però molt més grans (com cigrons petits). A la Xina la planta s'empra almenys des del segle II. El tractat del segle XVI Pen Ts'ao Kang Mu recomana la rel contra cremades, úlceres anals, hemorroides, i ferides a la pell.

NOTA: Malgrat ser al nostre país només conegut l'ús de la part aèria com a diürètic, cal fer esment de l'ús que als països asiàtics en fan de la rel, avalats *a posteriori* per molts assaigs clínics.

DESCRIPCIÓ BOTÀNICA DEL MILL DEL SOL

És una herba (boraginàcia) vivaç, amb rel axonomorfa grossa, una mica rogenca fosca per fora, i tija dreta, de 7 mm de gruix, pilosa, que assoleix escassament el metre d'alçada, ramificada a la zona superior. Fulles alternes, lanceolades, agudes, no decurrents, les superiors no peciolades, de 0.5-2 x 5-10 cm, amb nervis prominents. Per sobre, de color verd molt fosc. Per sota més clar. Inflorescència en cimes terminals folioses, amb les fulles disposades en un sol pla, bracteades, més o menys pedicel·lades. Corol·la de 2-6 mm, actinomorfa o quasi, blanquinosa, glabra per fora, de menys d'1 cm, amb 5 invaginacions esquamiformes interiors, amb 5 lòbuls més curts que el tub, recte i cilíndric, papil·lós per fora. Lòbuls del calze llargament hispids, molt més llargs que el tub. En calze florífer fa 2.5-5 mm, però el fructífer s'allarga fins 8 mm. Estams 5, inclosos, adnats a la meitat del tub de la corol·la, amb

filaments més curts que les anteres (apiculades, lliures, incloses). Ovari tetralobat. Estil simple, inclòs, molt curt, més curt que els filaments dels estams, ginobàsic. Estigma capitat, bilobat. Fruit petri en tetranúcula. Núcules llises, lluentes, blanquinoses o de color d'ivori tenyit de porpra, lluent, en forma d'avellana, de 2.5-4 x 1.5-2.5 mm, amb la duresa d'una pedra (*lithos=pedra, spermum=llavor*), unides per la base al receptacle pla.

Les arrels poden contenir, a més de *Rhizobium rhizogenes*, fongs endofítics com ara *Alternaria alternata*, *Chaetosphaeronema*, *Fusarium tricinctum*, *Mucor*, *Trichoderma*. En especial el *Fusarium tricinctum*, *Nectria hematococca*, *Phytium aphanidermatum*. *Rhizoctonia solani* exacerben la producció de pigment vermell (shikonina i derivats) per part de la rel.

Hi ha una var. *erythrorhizon* Maximowicz a la Xina, Corea i el Japó, que s'ha estudiat molt, i que els asiàtics prenen per una espècie diferent. La nostra rel també és una mica vermella per fora, si bé no tant com la xinesa (imatge inferior).

HÀBITAT I DISTRIBUCIÓ GEOGRÀFICA

Prefereix marges de bosc, talussos o terres remenades, o marges de camins o carreteres una mica humits i no massa assolellats, sobre sòl esponjós, ric en humus, ben drenat, entre 400 i 2000 m snm. Per exemple, és freqüent als marges de la carretera que puja al santuari de Falgars. Escasseja a la meitat Sud de Catalunya. S'ha cultivat a l'estació espacial internacional MIR.

Lithospermum officinale al món, segons GBIF

PROPIETATS MEDICINALS

- abortiu
- adjuvant de vacunes genètiques anticanceroses (per inducció del RANTES a la pell)
- anodí
- anti-angiogènec (shikonina)

- antibiòtic
- anti-gonadotròpic (arrels)
- anti-histamínic
- anti-inflamatori
- antidot
- anti-limfangiogènesis
- anti-gonadal (arrels)
- anti-oxidant /carronyaire de radicals lliures
- anti-agregant plaquetari
- anti-prolactina (arrels)
- anti-reumàtic
- anti-tirotròpic (↓TSH, ↓secreció tiroides, ↓hormones tiroidees, ↓deiodinatzació de la T4 perifèrica)
- anti-trombòtic [rel]
- antitumoral/anticancerigen
- astringent
- bloqueja secreció hormonal hipòfisis anterior
- cicatritzant
- contraceptiu (arrel)
- cosmètic (anti-aging UE, estimulant de la producció de ceramides UI)
- depuratiu
- diürètic
- febrífug
- IMAO-A, IMAO-B (acetil-shikonina; ferulil-hidroquinona; shikonofurà E)
- immunosupressor (shikonina)
- inhibidor de la topoisomerasa I
- litotríptic
- neuroprotector
- oxi tòxic (arrel)
- protector UVB [rel]
- regenerador de geniva [rel]
- sedant (fulles)
- tint (porpra, de les arrels)
- vulnerari

USOS/APLICACIONS MEDICINALS DEL MILL DEL SOL

- al·lèrgies
- Alzheimer
- asma
- *Bacillus subtilis* [rel]
- càlculs biliars
- càlculs d'oxalats
- càlculs salivals
- càlculs vies urinàries
- càncer de còlon [rel]
- càncer epidermoïde [rel]
- càncer d'estómac [rel]
- càncer de fetge [rel]
- càncer limfàtic [rel]

- càncer de mama [rel]
- càncer de matriu HeLa [rel]
- càncer d'ovari [rel]
- càncer de pròstata [rel]
- càncer de pulmó (adenocarcinoma) de no cèl·lula petita [rel]
- *Candida glabrata* [rel]
- *Candida krusei* [rel]
- carboncle [rel]
- cataractes/opacitat [shikonina]
- cicatrius
- cistitis
- colitis ulcerosa [rel]
- còlon irritable [rel]
- colesterol [rel]
- congelacions [rel]
- congestió pulmonar [rel]
- cremades UE
- dermatitis atòpica [rel]
- dermatitis provocada per 1-fluoro-2,4-dinitro-fluoro-benzè [rel]
- dermatomiositis [rel]
- dolors
- edema agut (per histamina, serotonina, bromelaïna, UV, calor, sèrum de conill anti-rata)
- embaràs ectòpic (shikonina)
- endometriosis [rel]
- *Enterococcus faecalis* [rel]
- *Enterococcus faecium* [rel]
- *Epidermophyton floccosum* [rel]
- erupcions maculars a la pell [rel]
- *Escherichia coli* (OE rel)
- esteatosis hepàtica (rel + *Astragalus membranaceus*)
- excés de llet [rel]
- extraccions dentals [rel]
- febre
- ferides infectades [rel]
- fibrosis cardíaca [rel]
- fibrosis pulmonar [rel]
- fibrosis renal [rel]
- fissures a la pell [Helixderm]
- glioma [rel]
- goll exoftàlmic
- gota
- grip [rel]
- *Helicobacter pylori* [rel]
- hemorroides [rel]
- hipertiroïdisme (+ *Lycopus europaeus*)
- intoxicació per oxiplatí
- *Klebsiella pneumoniae* [rel]
- *Leishmania major* [rel]
- lepra [Helixderm]
- leucoplàquia bucal (biofilm + shikonina)

- liquen pla a la boca (biofilm + shikonina)
- lupus nefrític
- malaltia de Graves
- mastitis
- melanoma
- metàstasis limfàtica [rel]
- mononucleosis (EBV) [rel]
- necrolisis dèrmica [rel, oli]
- obesitat [rel]
- osteoartritis (rel + *Astragalus membranaceus*)
- pancreatitis aguda [rel]
- pell seca o envellida
- periodontitis [rel]
- permeabilitat vascular excessiva
- peu d'atleta [rel]
- picors
- *Pseudomonas aeruginosa* [rel]
- psoriasis [rel]
- rascades
- reuma
- *Salmonella B* [rel]
- *Sarcina lutea* [rel]
- sarcoma d'Ewing [rel]
- *Staphylococcus aureus*, MRSA (OE rel)
- *Stenotrophomonas maltophila* [rel]
- talls profunds (rel)
- *Trichophyton mentagrophytes*
- *Trichophyton rubrum*
- *Trichophyton sulfureum*
- *Trichosporon cutaneum*
- úlceres anals [rel]
- úlceres a les cames
- ulls irritats (llavors en remull)
- vaginitis [rel]
- varicel·la
- xarampió

TOXICITAT DEL MILL DEL SOL

En teoria, degut a la presència d'alcaloides pirrolizidinics, més val prendre-la menys de 9 dies seguits. No està clar si només frena l'hipertiroïdisme o si també reequilibre l'hipotiroïdisme. Per si de cas, més val vigilar i fer controls de la tiroides sovint (cada 3 mesos almenys) si s'està prenent la planta. En gossos, una dosi de 500 mg/Kg/dia al cap d'un mes fa pujar les triglicèrids i la bilirubina, a més d'aprimar, però 100mg es toleren bé a la llarga. Segurament la shikonina de la rel potencia l'efecte de la cocaïna ni l'heroïna.

PREPARATS

És millor emprar la part aèria de la planta fresca o assecada de poc, perquè un

cop ja molt seca té molt poc efecte. La millor manera de preparar-la és en una lleugera decocció de mig minut en aigua, deixar-la reposar mitja hora i prendre l'aigua abundantment, tèbia. Sol barrejar-se amb altres plantes diürètiques com ara *Arctostaphylos uva-ursi*, *Arenaria rubra*, *Cynodon dactylon*, *Equisetum arvense*, *Lepidium draba*, *Silene saxifraga*, *Solidago virgaurea*, *Zea mays* (estils). La rel també és millor emprar-la tendra, però els preparats han de contenir oli o alcohol, ja que els principis actius principals no són hidrosolubles. La rel es menja a la Xina i se'n fa un licor (Jindo Hongju)(cf. imatge a la dreta). Un extracte fet amb CO₂ supercrític (60° C, 400 bar) resulta estable, ric en shikonina i útil per emprar en cosmètica o com a colorant. Hi ha maneres d'estabilitzar, protegir i solubilitzar l'extracte de la rel, com ara amb beta-lactoglobulina o amb hidroxipropil-beta-ciclodextrina. En laboratori també es poden preparar lisosomes que continguin shikonina, a base de fosfolípid es soja, colesterol i alcohol deshidratat; però no te aleshores tant efecte citotòxic la shikonina. I s'han fet micro-encapsulats amb etil-cel·lulosa com a matriu i goma màstic com a additiu central, amés de una mínima part de dicloro-metà i dodecaïl-sulfat sòdic. Entre molts altres mètodes de preparació/presentació de l'extracte, es pot fer amb polímers d'èpsilon-caprolactona/ trimetilèn-carbonat en forma de fibres ultrafines que actuarien com a *carriers*. Aquesta presentació és ideal per a cobrir ferides infectades en forma d'apòsits per tal de curar-les. En pla casolà la millor manera de preparar un extracte de la rel seria fer una maceració en glicerina (alimentària). O bé en maceració alcohòlica diluïda (etanol de 40° sense additius), preparar una tintura.

L'oli essencial de la rel és millor obtenir-lo amb aigua subcrítica per ultrasons. Així se n'obté un 2.4 %.

Les llavors es poden trencar picant-les amb un martell sobre una superfície molt dura i ampla, o dins un morter de pedra.

De preparats farmacèutics també n'hi ha: Histplastin Red (Chropi), Epouloderm (Farmalex), Helixderm (PNG Gerolymatos). Hi ha un preparat tradicional coreà («Gang-ji-hwan») per prendre contra la obesitat a base de *Lithospermum officinale* var. *erythrorhizon* + *Ephedra intermedia* + *Rheum palmatum*. I una altra barreja («Although Kaejadan») contra l'artritis reumàtica a base de *L. Erythrorhizon* + *Salvia miltiorrhiza* + *Cinnamomum loureirii*. Contra la dermatitis, la barreja d'extractes de *L. erythrorhizon* + *Angelica gigas* es coneix al Japó com a «Shiunko», i a Corea com a «Jaun». I el «Shi-un-Kou» consta de *L. erythrorhizon* + *Macrotomia euchroma* + *Angelica acutiloba* contra tumors a la pell per EBV. I, com antiinflamatòria i anti-angiogènica, la barreja anomenada «Zicao» a la Xina, a base de la rel del *L. erythrorhizon*, *Arnebia guttata* i *Arnebia euchroma*.

PRINCIPIS ACTIUS DEL LITHOSPERMUM OFFICINALE (incl. var. erythrorhizon)

- (+)rabdosiïna
- 9'-metil-litospermat
- 9"-metil-litospermat
- acetil-alcanina [rel]
- acetil-shikonina [rel] 6%
- àcid 2-metil-2-butenoic (6% OE rel)
- àcid 2-metil propanoic (9% OE rel)
- àcid 2-metil-butanoic (21 % OE rel)

- àcid 3-metil-butanoic (12% OE rel)
- àcid 11-eicosenoic
- àcid delta-6,9,12,15-N-octadecatetraenoic [llavors]
- àcid cafeic
- àcid cafeic-dimetil-èter
- àcid clorogènic
- àcid el·làgic
- àcid litospèrmic B (= àcid cafeic & rosmarínic)
- àcid rosmarínic
- àcid silícic
- àcids fenil-carboxílicx
- àcids difenòlics
- adenosina-deaminasa
- adenovirs AdV3.
- alcaloides pirrolizidínics [rel]
- alcanina [rel]
- alfa-metil-n-butil-shikonina [rel]
- beta-acetoxi-iso-valeril-shikonina 5% [rel]
- beta,beta-dimetil-acriloil-alcanina [rel]
- beta,beta-dimetil-acril-shikonina [rel]10%
- beta-hidroxi-iso-valeril-shikonina [rel]5%
- deoxi-shikonina [rel]
- eicosanol
- ferulil-hidroquinona [rel]
- flavonoides: rutina; quercetina
- furil-hidroquinones [rel]
- geranil-difosfat:4-hidroxi-benzoat-3-geranil-transferas [enzim de síntesis de shikonina, estimulat x 200 per metil-jasmonat afegit]
- gracicleistantòsid [rel]
- hepatitis-C [rel]
- HIV-1 [rel]
- iso-butiril-aclanina [rel]
- iso-butiril-shikonina 19% [rel]
- iso-vainillina
- iso-valeril-alcanina [rel]
- iso-valeril-shikonina 12% [rel]
- meroterpenoid: JNU-144
- metil-linoleat (8% OE rel)
- metil-oleat (6% OE rel)
- metil-palmitat (6% OE rel)
- mucilags
- naftazarina
- naftoquinones: shikonina, etc. [rel]
- pèptid de 184 AA.
- propionil-shikonina [rel]
- pseudo-shikonina I
- saponines
- shikonina (p.p. *Fusarium tricinctum*)1% [rel]
- shikonofurà E, J [rel]
- terchebina
- tigloil-shikonina [rel]

- uridina [rel]
-

EFFECTES FISIOLÒGICS DEL MILL DEL SOL

ABREVIACIONS (en anglès)

- ABTS: 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)
- ADV3: adenovirus type 3
- Ahr: Aryl hydrocarbon receptor
- Akt: protein kinase B
- ASK1: apoptosis signal-regulating kinase 1
- cAMP: cyclic adenosine monophosphate
- CC50: cytotoxic concentration 50
- CCAA: enhancer binding protein alpha
- CCL20: chemokine C-C motif ligand-20
- C/EBP: CCAAT/enhancer binding protein
- CEBPD: gene encoding CCAAT/enhancer-binding protein delta
- CCR: chemokine receptor
- chi-aDDnSs: chimeric advanced drug delivery nano systems
- c-JNTK: c-Jun N-terminal kinase
- c-Maf: c-musculoaponeurotic fibrosarcoma
- COX: cyclooxygenase
- CREB: cAMP response element-binding protein
- DAG: diacylglycerol
- DDIT-3: DNA-damage-inducible transcript-3
- DPPH: 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl
- EC50: effective concentration 50
- EGFR: epidermal growth factor receptor
- Egr1: early growth response 1
- EMT: epithelial-to-mesenchymal transition
- ERK: extracellular signal-regulated kinase
- ERR-alpha: estrogen related receptor-alpha
- FAK: focal adhesion kinase
- FAP-4: fatty acid binding protein 4
- GLUT4: glucose transporter type 4
- GPX: glutathione peroxidase
- GST: glutathione-S-transferase
- HCV: hepatitis C virus
- HIF-1alpha: hypoxia inducible factor-1
- HIV: human immunodeficiency virus
- IC50: inhibitory concentration 50
- IκB: inhibitor of NF-κB
- IKK: ikB kinase
- IL: interleukin
- iNOS: inducible nitric oxide synthase
- IP3: inositol triphosphate
- IP3R: inositol triphosphate receptor
- JNK: c-Jun-N-terminal kinase
- LC50: lethal concentration 50

- LDL: low-density lipoprotein
- LPS: lipopolysaccharide
- LRS: lactated Ringer's solution
- MDRAP: multidrug resistance-associated protein
- MIC: minimal inhibitory concentration
- MMP: matrix metalloproteinase
- MPO: myeloperoxidase
- Mrgprx2: Mas-related G-protein-coupled receptor X2
- NAC: N-acetylcysteine
- NAT: N-acetyltransferase
- NEMO: NF- κ B essential modulator
- NF- κ B: nuclear factor κ B
- NGF: nerve growth factor
- NQO1: NADP(H)-quinone oxidoreductase
- OATP: organic anion transporting polypeptide
- PDGF: platelet-derived growth factor
- PIP2: phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
- PKC: protein kinase C
- PLC: phospholipase C
- PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor
- RACK: receptor for activated C-kinase
- RANKL: receptor activator of nuclear factor NF- κ B ligand
- RANTES: regulated upon activation normal T cell expressed and secreted
- RIP: receptor interacting protein
- ROS: reactive oxygen species
- Src: proto-oncogene tyrosine protein kinase Src
- SREBP: sterol regulatory element-binding protein
- STAT3: signal transducer and activator of transcription-3
- T-bet: T-box expressed in T cells
- TATA box-binding protein: transcription factor IID protein complex
- TFSP: transcription factor Snail protein
- TIMP: metalloproteinase inhibitor 1
- TKIs: tyrosine kinase inhibitors
- TLR-2: Toll-like receptor 2
- TNF: tumor necrosis factor
- TPA: 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate
- TrxR1: cytosolic thioredoxin reductase
- TSPK-M2: tumor-specific pyruvate kinase-M2
- UDP: glucuronosyltransferase
- VEGF: vascular endothelial growth factor

ARTRITIS/ OSSOS. La rel promou l'osteoblastogènesis a través de la regulació dels factors de transcripció Runx-2 i Osterix. L'extracte fet amb etanol de 70° incrementa l'expressió del marcador osteoblàstic, l'activitat de la fosfatasa alcalina (ALP), i la mineralització. La shikonina incrementa els nivells d'ARNm de BMP-23 i Smad5 i potencia els nivells d'expressió promotors de l'osteoblastogènesis Smad5 i Runx2, a més de promocionar l'activitat de la fosfatasa alcalina (ALP). La diferenciació de les cèl·lules MC3T3-E1 la promou per la via de senyals BMP-2/Smad5.

La injecció intraperitoneal de 5 mg/Kg de shikonina 10 dies millora l'aspecte

macroscòpic dels cartilags afectats per artritis, redueix l'expressió de les citokines Th1 (TNF-alfa, IL-12) al teixit sinovial i al cartílag de l'articulació. Per contra, les citokines del sistema Th2 (IL-4, IL-10) es mantenen elevades. Això és degut a un increment de l'expressió de la proteïna d'unió GATA-3. Per altra banda, sí que queda rebaixada la IL-6. Administrada per boca, la shikonina (2mg/Kg/dia) durant 35 dies protegeix el cartílag de l'artritis reumàtica, inhibint-se la MMP-1. La shikonina afecta els factors de transcripció GATA-3 (l'incrementa) i T-bet (l'inhibeix), que són les que regulen la diferenciació de les Th en TH1 (d'immunitat mediada contra patògens intracel·lulars) o en Th2 (contra paràsits extracel·lulars). La shikonina reverteix la forta expressió de MMP-1, MMP-3, MMP-13 i redueix la del TIMP-3 tant a nivell genètic com a proteic als condrocits afectats per IL-1beta. La shikonina també reverteix la reducció de I-kappa-B-alfa o l'activació del NF-kappaB del p65 induïda per la IL-1beta. Una injecció als genolls reverteix l'expressió forta de les MMPs, abaixa la del TIMP-1. En definitiva, la shikonina protegeix el cartílag del genoll. La pseudo-shikonina-I actua en les cèl·lules del condrosarcoma fent minvar molt l'expressió de les MMPs, mentre que augmenta la de l'ARNm de TIMP-2. Això indica que pot ser un bon tractament contra l'osteo-artritis. La combinació de la rel amb *Astragalus membranaceus* té efecte protector sobre els cartilags, inhibint-hi la MMP-9 i evitant la progressió de l'osteoartritis. La barreja redueix la degradació dels glucosaminoglucans i redueix l'activitat de la MMP-9, IL-1beta, redueix l'edema, redueix les lesions histològiques (necrosis, erosions). I ho fa comes millors medicaments antiartrítics. La diferenciació dels osteoclasts està regulada per l'activador del receptor del lligam del NF-kappa-B (RANKL) La rel del *L. erythrorhizon* regula el RANKL.

CÀNCER. La shikonina inhibeix la proliferació cel·lular i la migració en diverses línies canceroses. I hi indueix l'apoptosis, l'autofàgia i la necroptosis, per producció de ROS. Suprimeix l'alliberament d'exosoma i activa la immunitat antitumoral tot modulant les vies de senyals PI3K/AKT/mTOR i la MAPKs. Inhibeix l'activació de TrxR1, PKM2, RIP1/3, Src, FAK. I regula l'expressió de ERP57, MMPs, ATF2, C-MYC, miR-128, GRP78(Bip). En diverses línies cel·lulars canceroses (HeLa, Hct116, Hep3B, A549) la shikonina actua com a citotòxica sobre tot per la via de les ROS inhibint a 0.5-3 microM el 50% del creixement. La producció de ROS activa ASK1, p38 MAPK i frena p21, la qual cosa resulta en l'aturada en G1 i la promoció de l'apoptosis. L'acetil-shikonina i derivats com les 5,8-diacetoxil-6-(1'-acetoxil-4'-metil-3'-pentenil)-1,4-naftaquinones modulen la via apoptòtica del receptor nuclear orfe Nur-77. Aquest receptor migra del nucli a les mitocòndries on s'uneix al Bcl-2 per induir l'apoptosis. Alguns derivats de la shikonina modulen aquesta via apoptòtica incrementant el nivell de proteïna Nur77 a nivell post-transcripcional, i promovent la diana mitocondrial a les cèl·lules canceroses. L'increment de l'apoptosis promogut pel derivat abans mencionat està relacionat amb un canvi de conformació al Bcl-2 i amb l'activació del Bax.

ANGIOGÈNESIS. La shikonina a 1-2 microM inhibeix la proliferació de les cèl·lules de fibra llisa vascular, hi atura la progressió del cycle cel·lular i hi promou l'apoptosis, frena l'expressió de la ciclina D1, E i PCNA; i augmenta l'expressió del p21(wif1/cip1), sense influir en l'expressió del p27(kip1) ni del p53.

CÒLON. La shikonina pot ser un bon remei contra el càncer de còlon. Té una potent acció inhibidora contra l'activació del HIF-1-alfa induïda per hipòxia en diverses línies cel·lulars canceroses. És eficient com a carronyaire de les ROS induïdes per la hipòxia als tumors cancerosos. La shikonina inhibeix la síntesis de la proteïna HIF-1-alfa i això sense afectar l'expressió genètica o proteica de la HIF-1alfa. La shikonina atenua l'activació de la via de la mTOR/p70S6K/4E-BP1/eIF4E kinasa. També atura el cicle de les cèl·lules HCT116 activades i inhibeix la proliferació d'elles i de les SW620. També inhibeix el creixement tumoral del tumor xenoinplantat. En resum, la shikonina pot ser un bon tractament contra el càncer de còlon. A més, la shikonina augmenta l'efecte citotòxic del cisplatí envers les cèl·lules de càncer de còlon HCT116. La shikonina prevé la fase prematura de la inflamació associada al càncer de còlon induït per azoximetà/sulfat sòdic de dextrà. La shikonina prevé la formació d'úlcers al còlon, atenua l'expressió de la COX-2, iNOS i MPO, i inhibeix la producció de IL-6 i inhibeix l'activació del NF-kappa-B. Indueix l'activitat del Bcl-2 i inhibeix la caspasa-3. L'apoptosis provocada per la shikonina és concomitant amb la generació de ROS, frenada de l'expressió de Bcl-2 i Bcl-xL, despolarització de la membrana mitocondrial, activació de la cascada de capsases. Per altra banda, la shikonina no és tòxica per a les cèl·lules sanes del còlon o del fetge, i actua com a quimio-preventiva contra l'azoximetà/sulfat sòdic de dextrà. A més, la shikonina sola estimula la proliferació de cèl·lules NK i accentua la citotoxicitat envers les cèl·lules de càncer de còlon mitjançant la millora de l'expressió de la perforina, GranB, p-ERK1/2, p-Akt. L'alfa-metil-n-butyl-shikonina actua contra les cèl·lules SW60 de càncer colorectal humà. I ho fa per la via mitocondrial de l'apoptosis, és a dir, activant la via JNK/p38. També abaixa l'expressió del Bcl-2 i apuja la del Bak, i abaixa el potencial de la membrana mitocondrial, i activa les caspases 3, 8 i 9, trenca el PARP i indueix la fosforilació del JNK i del p38.

ESTÓMAC. La shikonina indueix l'apoptosis en les cèl·lules HGC-27 de càncer d'estómac humà i ho fa per la via mitocondrial. Activa la PARP, la caspasa-8, i redueix el Bcl-2 però incrementa el Bax, i redueix la survivina. La shikonina indueix la mort cel·lular per la via de la regulació del p53 i el Nrf2 a les cèl·lules de carcinoma d'estómac humà AGS. Hi genera ROS, apoptosis per la via de la caspasa-3, activitat elevada de JNK, expressió del p53 i repressió de l'expressió de Nrf2. La beta,beta-dimetil-acriolil-shikonina inhibeix també el càncer d'estómac, atura el cicle cel·lular a G0/G1 a les SGC-7901, redueix l'activació de la Notch-1, redueix l'expressió de la Jagged-1 i la seva diana Hes-1 (*in vitro* i *in vivo*). L'activitat contra el càncer d'estómac preferentment és per la via de l'atenuació del Notch-1. La shikonina indueix l'aturada del cicle cel·lular en G2/M a les cèl·lules AGS de càncer d'estómac humà i ho fa mitjançant-hi l'expressió genètica del p21 en la resposta Egr1. La shikonina també inhibeix la viabilitat cel·lular, i la capacitat de proliferació, adhesió i invasió/migració de la línia cel·lular MGC-803 de càncer d'estómac. I ho fa per la via TLR-2/NF-kappa-B.

FETGE. La shikonina té acció antitumoral contra carcinoma hepato-cel·lular i ho fa causant disfunció mitocondrial a través de la via de senyals PKM2-AMPK-PGC1-alfa. A més d'alterar el potencial de membrana mitocondrial i desencadenar la producció de ROS i inhibir la PKM2 a les mitocòndries, la shikonina fa disminuir el consum d'oxigen a les cèl·lules HCCLM3, així com el

nivell d'ATP i altres metabòlits implicats en el cicle de Krebs. Resumint, la shikonina altera la funció mitocondrial per la via PKM2-AMPK-PGC1-alfa i ha de ser un bon remei contra el càncer hepatocel·lular. En càncer primari de fetge, el JNU-144 suprimeix la viabilitat cel·lular i la capacitat de proliferació, i ho fa frenant l'activació de mTOR. Activa també l'apoptosis per via intrínseca a les cèl·lules SMMC-7721 i HepG2 mitjançant una re-programació de la transició epitel·li/mesènquima genètica o proteica. També la beta,beta-dimetil-acrilshikonina inhibeix la proliferació de les cèl·lules SMMV-7721 amb una IC50 a les 48 hores de 15 micrograms/mL. Els pot bloquejar el cicle cel·lular a G2. Frena l'expressió genètica i proteica del Bcl-2 i potencia les del Bax. També s'hi detecta caspasa-3 escindida. I així pot suprimir el creixement del tumor hepàtic H22. La shikonina suprimeix la capacitat de migració de les cèl·lules del carcinoma hepato-cel·lular a 2 microM. Però ja a 0.4 microM inhibeix la capacitat de migració de les cèl·lules HepJ5 o les Mahlavu i redueix l'activitat de la MMP-2 i MMP-9. I l'expressió de la vimentina. Però la shikonina a dosi baixes no influeix pas en els nivells de N-cadherina, TWIST, GRP78, c-Fos, c-Jun. A banda, la shikonina potencia l'efecte anticancerós del triòxid d'Arsènic contra el carcinoma hepato-cel·lular. La combinació fa que hi hagi més dany a l'ADN, i més estrès oxidatiu al reticle endoplasmàtic. La beta,beta-dimetil-acrilòilshikonina inhibeix també el carcinoma hepatocel·lular.

GLIOMA. La shikonina suprimeix els productes genètics regulats pel NF-kappa-B, inhibeix l'activitat del proteasoma, fa que es generin ROS, inhibeix la TSPK-M2, atura el cicle cel·lular, i indueix la necroptosis a les cèl·lules dels tumors cancerosos. La shikonina, a 3 microM, indueix la mort cel·lular a les cèl·lules C6 i U87 de glioma tot induint-hi la necroptosis, amb la participació de la via RIP-1 i un increment de ROS, i el buidatge de GSH, disrupció del potencial de membrana mitocondrial, , potenciació del p53, ruptura del PARP, als gliomes U87 almenys. A més ala shikonina frena la CAT i potencia la SOD-1 i inhibeix l'expressió del Bcl-2 i incrementa la del Bax.

LEUCÈMIA. La shikonina frena la metàstasi limfàtica, ja que evita la linfangiogènesis o formació de nous vasos limfàtics. Frena l'activació del NF-kappaB i redueix els nivells de HIF-1-alfa tant nivell proteic com d'ARNm. De passada també redueix l'ARNm del VEGF-C, i del VEGFR-3. Tant la shikonina com la beta-hidroxi-iso-valeril-shikonina inhibeixen la fosforilació del VEGFR2 i el Tie2 i actuen contra la linfangiogènesis de manera no competitiva amb l'ATP. La shikonina redueix la ràtio glutatió/glutatió-disulfur a les cèl·lules de leucèmia HL-60. La disminució de glutatió provocada per la shikonina es pot revertir per un antioxidant no enzimàtic (4,5-dihidroxi-benzè-1,3-disulfonat). Quan aquest, o SOD, CAT s'afegeixen als cultius cel·lulars abans que la shikonina, també es pot observar una disminució de les ROS i en la restauració de les ROS. L'adenosina-deaminasa pot actuar contra les cèl·lules K562 de leucèmia. La shikonina actua amb sinergia amb la quimioteràpia, la immunoteràpia i la radioteràpia contra el càncer. La shikonina a 1 microM indueix l'apoptosis depenent de les caspases a les cèl·lules de limfoma U937, després de 6 hores, amb un increment de la fragmentació de l'ADN, de ROS intracel·lular, de pèrdua de potencial de membrana mitocondrial, i amb l'expressió de les proteïnes pro-apoptòtiques Noxa i tBid. La necroptosis es detecta quan el nivell de shikonina arriba a 10 microM. Aleshores indueix un major alliberament de citocrom C i LDH de la mitocòndria, però que hi ha

afectació a Noxa ni tBid. L'estrès oxidatiu provocat per la shikonina quedaria inhibida pel glutatíon a 1-10 µM. A 1 µM la shikonina regula 353 gens durant l'apoptosis, i a 10 µM en regula 85, durant la inducció de la necroptosis. Durant la necroptosis s'expressa molt el TNF i durant l'apoptosis el factor 3 i el DDIT-3. La shikonina actua través de la tioreductasa citosòlica per induir les ROS i provocar apoptosis a les cèl·lules HL-60 de leucèmia promielocítica. La shikonina inhibeix la via de senyals en cascada IGF1R-Akt-mTOR i això fa que actuï contra les leucèmies.

MAMA. La shikonina modula l'expressió de la esteroide-sulfatasa a les cèl·lules de càncer de mama MCF-7, SK-BR-3, MDA-MB-231. Actua, doncs, com antiestrogènica. La shikonina indueix la mort cel·lular a les cèl·lules de càncer de mama MCF-7 ER+. Promou l'apoptosis i, sobre tot, la necroptosis, amb un increment de les expressions de RIPK1 i RIPK3, i atura el cicle, sobre tot, a G1. Si s'inhibeixen les caspases, la shikonina estimula la necroptosis amb un increment de ROS i una davallada del potencial de membrana mitocondrial. La shikonina indueix l'expressió a nivell genètic i proteic de la DUSP-1 i la DUSP-2, a més d'inhibir la fosforilació del JNK i del p38 (assenyaladores de la via per sota les fosfatases suares esmentades). És a dir, la shikonina indueix l'expressió de les fosfatases DUSP 1 i 2, i això fa que s'interrompi la via del JNK i del p38, i que s'aturi el cicle cel·lular i hi hagi apoptosis a les cèl·lules de càncer de mama. La shikonina augmenta la potència del TRAIL (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*). Conjuntament s'activen les vies de les caspases i el JNK, i s'inhibeixen la de l' STAT3 i la d'AKT, i es frena l'expressió de Mcl-1, Bcl-2, Bcl-xL, x-FLIP, XIAP, i es potencia la del Bid. En resum, la shikonina activa les vies pro-apoptòtiques, i inhibeix les anti-apoptòtiques. La shikonina inhibeix la proliferació de les cèl·lules MCF-7 i ho fa reduint el miR-127 d' exosomes provinents del tumor. La shikonina podria tractar amb èxit el càncer de mama triple negatiu MDA-MB-468. Ho fa almenys per un increment de l'expressió de RIOK1 i RIPK3. Desencadena la producció massiva de ROS en aquestes cèl·lules triple-negatives. I l'apoptosis preval també en presència de Nec-1.

MATRIU. La shikonina i l'acetil-shikonina inhibeixen la progressió de HeLa, i C33a. Ho fa incrementant l'expressió de miR-183-5p i inhibint l'expressió de TFSP. La shikonina també fa minvar la l'expressió proteica de la vimentina, i fa incrementar l'expressió proteica de l'E-cadherina. En resum la shikonina evita l'EMT i o fa a través de la inhibició de l'expressió del Snail i l'estimulació de l'expressió del mi-R-185-5p, i això resulta en la inducció de l'expressió de l'E-cadherina.

MELANOMA. L'extracte fet amb hexà de la rel a 2,7 micrograms/mL inhibeix amb una IC50 el melanoma B16F10. Paralitza el cicle cel·lular a G1, frena la família del Bcl-2 (gens anti-apoptòtics) i estimula l'expressió proteica dels apoptòtics (Bax). Indueix el trencament de la PARP i activa la cascada de la caspasa-3. Durant 3 setmanes, dosi de 10 mg/Kg en ratolins fan que els tumors implantats es redueixin un 40%. Apareixen zones necrosades als tumors. Cal suposar que en són responsables d'aquests efectes antitumorals/ anticancerigens la shikonina i els seus derivats (deoxi-; beta-hidroxi-iso-valeril-; acetil-; iso-butiril-). La shikonina indueix l'apoptosis i l'autofàgia al melanoma humà A375, i ho fa per la via de la mediació de les ROS, l'estrès al reticle

endoplasmàtic i el p38. Atura el cicle cel·lular a G2/M, i ho fa potenciant el p21 i frenant la ciclina B1. Desencadena l'estrès al reticle endoplasmàtic, i ho fa potenciant l'expressió del p-eIF2alfa, CHOP i la caspasa-3 fesa. Indueix l'autofàgia protectora, i ho fa activant la via del p38, seguint un augment dels nivells de p-p38, LC3B-II i Beclina-1. Si se suprimeix l'autofàgia (amb 3-metiladenina, per exemple), aleshores l'apoptosi a les cèl·lules del melanoma es potencia encara més.

OVARI. Pel que fa al càncer d'ovari, la shikonina hi indueix l'apoptosis i n'inhibeix la migració de les seves cèl·lules SKOV-3, i ho fa inhibint la fosforilació del Src i del FAK.

PELL. La shikonina inhibeix el càncer epidermoide humà, amb efecte antiproliferatiu almenys. Fa minvar la fosforilació de l'EGFR, ERK1/2 i de les tirosina-kinases, mentre que incrementa la fosforilació del JNK1/2. És a dir, incrementa la fosforilació dels agents apoptòtics i disminueix la dels anti-apoptòtics. A les cèl·lules HaCaT la shikonina els inhibeix la viabilitat (proporcionalment a la dosi) i atura el cicle en G0/G1, redueix el potencial de membrana mitocondrial i indueix la formació de ROS, activa la caspasa-3, frena el Bcl-2 i activa la proteïna associada X i l'antagonista assassina, frena la fosforilació de l'Erl i de l'Akt. És a dir, els produeix apoptosis.

PULMÓ. La shikonina actua contra el càncer de pulmó de no cèl·lula petita resistent a l'afatinib, i ho fa per la via de la regulació negativa de la via de senyals PI3K/Akt. La combinació de shikonina amb gefitinib té un efecte sinèrgic contra el càncer de pulmó de no cèl·lula petita A549 i hi inhibeix la via PKM2/STAT3/ciclinaD1. La shikonina també actua en sinergia amb l'adriamicina pel que fa a l'activitat contra l'adenocarcinoma de pulmó A549. La combinació d'ambdues disminueix molt la capacitat de migració i la viabilitat de les cèl·lules d'aquest càncer de pulmó. Hi fa malbé la membrana mitocondrial, hi redueix els nivells d'ATP i hi inhibeix l'expressió dels transportadors casset d'unió amb l' ATP. La beta,beta-dimetil-acril-shikonina és anticancerígena i estimula l'autofàgia a les cèl·lules d'adenocarcinoma de pulmó. Fa que augmenti el Calci intracel·lular lliure, i això fa que s'activi la via CaMKKbeta-AMPK-mTOR. Així s'inhibeix la mTOR i el seu substrat p70s6k i 4E-BP1, la qual cosa du a l'autofàgia. A més, combinat amb inhibidors de l'autofàgia (BAPTA-AM, STO-609) fa que hi hagi més apoptosis i menys creixement tumoral. A 8 microM durant 24 hores la shikonina atura la proliferació cel·lular de les A549. A 2 microM se suprimeix l'adhesió a la matriu extracel·lular, i la capacitat d'invasiva i de migració queden molt reduïdes també. La shikonina també redueix a les A549 l'expressió de la integrina B1 a nivell genètic i proteic, i frena molt la fosforilació de l' ERK1/2. A dosi baixa (1 microM) la shikonina tot i no alterar la viabilitat o el la progressió del cicle a les cèl·lules HCC827 de càncer de pulmó, si que els frena la capacitat d'invasió. Inhibeix l'activació endògena del c-Met. Indueix l'expressió de l'E-cadherina i inhibeix la de la vimentina i ho fa suprimint l'expressió de la via PI3K/Akt / ERK mitjançant-hi la c-Met. De passada la shikonina reverteix la migració induïda per HGF a les cèl·lules A549 que expressen poc c-Met. O sigui que l'activitat anti-migració i anti-invasió de la shikonina tenen lloc a través de la inhibició de la c-Met i que és seguida per la supressió de l' EMT.

SARCOMA. La shikonina fa de disruptora de les interaccions de l'ADN amb les proteïnes, desplaçant el SYBR verd de la seva unió amb la volta menor de l'ADN, i essent capaç d'inhibir la relaxació de l'ADN mediada per la topoisomerasa. A més, bloqueja la unió de EWS-FLI1 amb el promotor NRB0B1, i atenua la seva expressió genètica. Resumint, la shikonina és un agent citotòxic que s'uneix a l'ADN. Indueix ràpidament l'aturada en G2/M i l'apoptosis a les cèl·lules del sarcoma de Ewing. Contra el fibrosarcoma induït per radiació, la molècula de semisíntesis 2-(1-hidroxi-iminoalquil)-5,8-dimetoxi-1, 4-naftoquinona-S33 allarga la vida de les cèl·lules afectades i ho fa suprimint la fosforilació de l'ERKp i activant la JNK i la PKC-alfa.

VACUNES. Pel que fa a vacunes contra el càncer, la shikonina és el millor adjuvant, ja que potencia molt el RANTES al teixit dèrmic. L'aplicació tòpica de shikonina prèvia a la zona de la punxada amb la vacuna genètica fa que augmenti la població de cèl·lules dendrítiques migrants cap els nòduls limfàtics drenants,. La vacuna hgp 100 ADNc amb el pre-tractament de shikonina incrementa molt l'activitat dels Limfòcits T citotòxics als nòduls limfàtics i esplènics envers les cèl·lules tumorals diana (de melanoma) B16/hgp 100.

CERVELL/SISTEMA NERVIÓS. La shikonina administrada a 50 mg/Kg i.g. durant 3 dies un cop al dia, protegeix de la posterior isquèmia cerebral per interrupció de 2 hores del rec a l'artèria medial. Redueix la pèrdua cognitiva, la zona infartada, i els nivells de MDA, ROS, i carbonils. Atenua el dany neuronal i l'increment de SOD, CAT i glutatió-peroxidasa (GPX), i rebaixa el quocient glutatió/ glutatió disulfur. Cèl·lules PC12 pre-tractades amb shikonina milloren la llur viabilitat, contenen menys MDA i ROS i tenen el potencial de membrana mitocondrial recuperat quan han estat carregades amb beta-amiloide ¹⁻⁴². La shikonina millora molt la resposta antioxidant front a les ROS i ho fa incrementant els nivells de SOD, CAT, GPX. La shikonina és capaç també de reduir els senyals pro-apoptòtics i ho fa reduint la caspasa-3 i moderant la ràtio Bcl-2/Bax. En definitiva la shikonina és un bon neuroprotector capaç de frenar l'Alzheimer. La iso-butiril-shikonina i la iso-valeril-shikonina actuen com antioxidants reprimint l'activació de ROS per LPS a la micròglia. La shikonina protegeix les neurones dopaminèrgiques de la toxicitat de la 6-hidroxi-dopamina. Tractant cèl·lules PC12 de feocromocitoma de rata amb 10 microM de shikonina es protegeix el 70% de les cèl·lules, j sigui mitjançant la via del glutatió o per la via anti-apoptòtica. La shikonina evita el buidat de glutatió intra-cel·lular i estimula l'ARNm de la SOD independent del glutatió. La shikonina a les neurones activa el Bcl-2, frena el Bax i prevé que els nuclis quedin afectats per apoptosis. L'extracte aquós de la rel atenua la neurotoxicitat de l'oxiplatí *in vitro* i *in vivo*. La neuropatia provocada per l'oxiplatí (agent quimioteràpic) a les cèl·lules PC12 fa que es redueixi la longitud i el nombre de rames de neurites quan són estimulades per NGF.; i l'oxiplatí i.p. indueix una sensibilitat nociceptiva augmentada envers els estímuls mecànics així com una activació de la micròglia i dels astròcits i una pèrdua de fibres intra-epidèrmiques als peus; i tot això és revertit per l'administració oral de l'extracte aquós de la rel. Per altra banda, la citotoxicitat de l'oxiplatí no és alterada per la rel. La shikonina, i encara més la iso-butiril-shikonina i la iso-valeril-shikonina, atenuen la inflamació de la micròglia (que es palesa amb NO,

TNF-alfa, COX-2, PGE2, IL-1 beta) provocada per LPS, i ho fan inhibint ERK1/2, Akt, i NF-kappa-B.

COLESTEROL/ ATEROSCLEROSIS. La iso-butiril-shikonina inhibeix l'ACAT-2 humana (més que l'ACAT-1, relacionada amb el càncer de pròstata). La shikonina (a 1 microM) indueix l'expressió proteica i genètica de la hemoxigenasa-1, la glutamat-cisteïna-ligasa (subunitat modificadora), la CAT, la SOD-1, la GPX-1, la GSH. I també indueix/estimula el contingut en glutatió. I tot això ho fa activant la via de senyals PI3K/Akt/Nrf2. Amb presència de colesterol LDL oxidat (40 micrograms/mL), el pre-tractament amb shikonina reverteix la producció de ROS i la translocació del NF-kappa-B desencadenades pel colesterol LDL oxidat. I també reverteix la ICAM-1 i la E-selectina i suprimeix l'increment de l'adhesió de monòcits a l'endoteli.

COR. La shikonina evita o reverteix la fibrosis impedit l'acumulació de col·lagen, i la inflamació al cor, l'estrès al reticle endoplasmàtic dels cardiomiòcits, atenua l'apoptosis en cas de dany cardíac, millora la funció cardíaca, i alleuja les vies del TLRa/NfkbpaB, caspasa-3 i GRP78. Almenys quan l'iso-proterenol és responsable dels danys cardíacs. A 10 microM la shikonina desinflama el cor i evita l'oxidació de les LDL (en un 60%) La shikonina inhibeix proporcionalment a la dosi la relaxació de l'aorta toràcica (de rata) en resposta a l'acetil-colina o a la producció de NO provocada per LPS en macròfags RAW 264.7. La shikonina inhibeix les iNOS.

COSMÈTICA/ PELL. El pre-tractament amb extracte de la rel evita l'estrès oxidatiu i protegeix la viabilitat de les cèl·lules promogut per UVB o H2O2 en queratinòcits humans HaCaT o en fibroblasts dèrmics neonatals. L'extracte frena l'expressió de la MMP-1. Amb tot, no afecta l'expressió del por-col·lagen-1 en cèl·lules HDF-n exposades a UVA. La shikonina evita la glicació concomitant amb la inflamació provocada per UV a la pell i als llavis. I ho fa a través del Nrf2 i suprimint l'expressió del NF-kappaB (cadena lleugera de cèl·lules B activades), TNF-alfa. En canvi són estimulats la glioxalasa-1 i la síntesis de glutatió. L'extracte de la rel dispara l'absorció de raigs UV d'ona alta, en matrius cosmètiques. Prendre preparats de l'arrel de la planta fa que la pell mantingui o incrementi el contingut en ceramides. Això ajuda a combatre la dermatitis atòpica. Un tractament de 10 setmanes amb una ingesta de l'1% a la dieta. A les pells atòpiques la presència de ceramides (Cer2, Cer5-7) i els seus precursors (glucosil-cermaina B/C/D, esfingomielina) és baixa, però després del tractament dietètic es recuperen els nivells normals i la pell recupera la seva hidratació normal. I pugen els nivells d'expressió de proteïnes, i l'activitat de la beta-glucocerebrosidasa i d'esfingomielinasa. A uns 100 micrograms/mL l'àcid litospèrmic, el 9"-metil-litospermat i el 9'-metil-litospermat incrementen, en un 55-23-80% respectivament, l'expressió als queratinòcits de la serina-palmitoil-transferasa en pell normal, tant a nivell genètic com proteic. Això fa que millori la barrera de permeabilitat de la pell. L'extracte de la rel evita o reverteix la hiperproliferació epidèrmica i ho fa augmentant les ceramides. L'extracte de la rel a 1 microM estimula la cicatrització de ferides o la proliferació i migració de queratinòcits. Accelera la síntesis de fosfolípids, esfingolípids i lípids neutres,

almenys en 24 h in vitro. Als fibroblasts només incrementa la síntesis d'esfingolípids (ceramides, glucosil-ceramides). Dosis majors de 10 micrograms/mL no estimulen ni la proliferació cel·lular ni la síntesis lipídica, ni als fibroblasts ni als queratinòctis. La shikonina allarga la vida dels implants de pell. Actua com immunosupressora. Inhibeix la proliferació de cèl·lules T i la seva mTOR i redueix l'expressió de les citokines pro-inflamatòries IFN-gamma, IL-6, TNF-alfa, IL17A, mentre que augmenta la de les citokines antiinflamatòries IL-10, TGF-1beta, indoleamina-2, 3-dioxigenasa i frena l'expressió proteica de IDO. Afavoreix la via CD4 + Foxp3 + Tregs. La shikonina podria ser emprada en implants per tal d'evitar el refús. Fa minvar les freqüències de cèl·lules T efectores CD8+CD44^hCD62^l i de cèl·lules dendrítiques madures CD11c+CD80+/CD11c+CD86+. L'extracte de la rel amb shikonina i derivats actua protegint la pell dels UVB i revertint els augments de IL-1alfa, IL-6, IL-8, TNF-alfa, i apoptosis, caspasa-3, p53 amb serina 15 fosforilada. La beta,beta-dimetil-acrilòil-alcanina és capaç de suprimir la funció de les cèl·lules dendrítiques en psoriasis induïda per imiquimod. Els ratolins amb psoriasis tractats amb aquesta molècula veuen remetre molt la psoriasis. Queda reduïda la IL-23 a les lesions de la pell. També amb 12 micrograms/mL d'alcanina l'habilitat de les cèl·lules dendrítiques d'estimular la proliferació de limfòcits al·logènics, i suprimeix l'expressió proteica i genètica de IL-6, IL12 p40, IL-23, IL-1beta, TNF-alfa. El gracleistantsid i la uridina frenen la síntesis de IL-6 promoguda pel TNF-alfa a les cèl·lules HaCaT. La rel inhibeix la producció d'histamina per part dels mastòcits peritoneals. Per via oral 65 mg/Kg també inhibeix la reacció anafilàctica cutània passiva, induïda per la IgE, anti-DPN. La rel inhibeix a les cèl·lules HMC-1 l'expressió del TNF-alfa, IL-6 i IL-8 exacerbada per A23187 + PMA També inhibeix l'activació del NF-kappa-B i la degradació del I-kappa-B-alfa. En resum, inhibeix la reacció al·lèrgia atòpica. La shikonina inhibeix la frenada per CEBPD en cèl·lules HaCaT tractades amb IL-17 i en psoriasis provocada per imiquimod. La shikonina pot suprimir l'expressió del VEGF induït per IL-17 i ho pot fer inhibint la via JAK/STAT3

DIABETIS. La shikonina a 15-50 microM estimula la recaptació de glucosa a les cèl·lules 3T3-L1 i ho fa a través d'un mecanisme que implica a una tirosina-kinasa. Això fa que s'activi l'Akt-kinasa i s'estimuli la recaptació de glucosa per part del GLUT4. Per altra banda, a les cèl·lules d'ovari de hamster transfectades amb receptor d'insulina la shikonina a 30 microM inhibeix la fosfatasa i l'homòleg de la tensina. L'efecte anti-adipogènic també hi ajuda. Però la shikonina en miotubs L6 també pot incrementar la recaptació de glucosa sense implicar-hi la fosforilació de l'Akt. La shikonina hi incrementa la captació de glucosa i com a conseqüència d'això els nivells intracel·lulars de Calci i ho fa per una via independent de la insulina. La shikonina fa que músculs insensibles a la insulina puguin captar igualment glucosa. L'acetil-shikonina estimula també la captació de glucosa per part dels miotubs L6 i hi fa per la via que depèn de PLC-beta3/PKC-delta. Millora la recaptació de glucosa induïnt l'expressió i la translocació del transportador 4 de glucosa i ho fa per la descomposició del fosfatidil-inositol, incrementant la generació de diacil-glicerol i activant les cascades de la PKC-delta. Aquesta via insulina/ROS és independent de l'AMP proteïna kinasa. L'acetil-shikonina en general rebaixa els nivells de glucosa amb més força que la insulina i millora també la tolerància

a la glucosa (en ratolins). La shikonina estimula la translocació del GLUT-4 de les vesícules intracel·lulars a la superfície exterior de la cèl·lula, als mioblasts L6. Rates diabètiques tractades amb 10 mg/Kg de shikonina i.p. durant 4 dies cada dia un cop, tenen uns nivells més baixos de glucèmia. Els litospermans A, B i C tenen també efecte hipoglucemiant.

FETGE. L'acetil-shikonina reverteix l'esteatosi hepàtica no alcoòlica. La combinació de la rel del Mill del Sol amb la pols d'*Astragalus membranaceus* (x2) combat força bé l'esteatosi hepàtica no alcoòlica. A la llarga fa disminuir la massa corporal i la del fetge, millora el perfil lipídic i la glucèmia. Normalitza abaixa els valors de les transaminases (ALT, AST, ALP), de LDH, GGT-1 i eleva els nivells de p-AMPK i acetil-CoA-carboxilasa. És a dir, eleva l'expressió de la carnitina-palmitoil-transferasa, i frena l'expressió de SREBP-1-1c i de la FAS. Tot això almenys en ratolins. La shikonina inhibeix l'activació de les cèl·lules hepàtiques estrellades i la formació de matriu extracel·lular i ho fa frenant l'expressió del TGF-beta1 i mantenint l'equilibri normal entre la MMP-2 i el teixit inhibidor de la MMP-1. A les cèl·lules estrellades inhibeix l'autofàgia i disminueix el nivell energètic. Resumint, la shikonina evita la fibrosi hepàtica. La shikonina inhibeix la carboxil-esterasa-2 al fetge. Això pot implicar que no s'hidroxilin la cocaïna, l'heroïna, els èsters dels àcids grassos de cadena llarga o els tioèsters. La shikonina, però, incrementa l'expressió proteica i genètica (ARN) dels enzims de la fase I al fetge: citocrom P450 1A12, 3A2, 2D1, 2C6. També incrementa la dels de la fase II (desintoxicants): GSH, NQO1, UDPGT1A1. I la dels de la fase III (transportadors de membrana): P-glucoproteïna, MDRAP2/3, OATP 1 B1, OATP2B1. També la shikonina incrementa el contingut nuclear de l'Ahr i el Nrf2 i la seva capacitat d'unió a l'ADN. Per contra, si es bloquegen Ahr i Nrf mitjançant ARNs la capacitat de la shikonina de induir l'expressió dels enzims metabolitzadors dels fàrmacs queda disminuïda. La shikonina incrementa la fosforilació/activació del p38, JNK, ERK1/2. I les inhibidors d'aquestes kinases inhibeixen la translocació nuclear del Nrf induïda per la shikonina. L'activació del Nrf2 depèn de les MAPKs. La deoxi-shikonina inhibeix al fetge vuit citocroms P450. Per exemple inhibeix molt la hidroxilació de la bupropiona catalitzada pel CYP2B6, però ho fa de manera reversible. Així que cal suposar que la rel d'ella planta o el que contingui deoxi-shikonina interferiran en el metabolisme de molts medicaments.

FONGS. La deoxi-shikonina actua com a fungistàtica contra *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Saccharomyces sake*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton sulfureum*. Contra *Candida albicans* potser només l'oli essencial és eficient. Però contra *Candida krusei* la shikonina a 4 mg/mL és 4 cops més eficient que el fluconazol. I és 2 cops més eficient en el cas de *Candida glabrata*. El glutatió i la N-acetil-cisteïna redueixen molt l'acció fungistàtica/fungicida de la shikonina.

GENIVES. La shikonina (1 microM) promou la formació de col·lagen del tipus I i la síntesi de FN (fibronectina), incrementa l'expressió del VEGF i del FN i indueix la fosforilació de la via ERK 1/2 als fibroblasts de la geniva humana,

Per tant accelera la regeneració del teixit periodontal.

INFECCIONS. En general la shikonina actua contra Gram-positius més com a bacteriostàtic que com a bactericida, almenys a dosi de 1-6 mg/mL. A 200 microM inhibeix la formació de biofilm per part de *Pseudomonas aeruginosa* i de *Stenotrophomonas maltophilia*. La rel actua contra *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, (*Escherichia coli* ?) i *Staphylococcus aureus* (& MRSA). Contra *E. faecalis* i *E. faecium* la IC50 és de 25 i 50 micrograms/mL. Els derivats metil-butiril de la shikonina són més potents (IC50 1.5 microgram/mL). La shikonina també inhibeix *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* (B).

Les shikonines, i sobre tot els shikofurans de la rel, inhibeixen la glicosilhidrolasa i les sialidases bacterianes. El shikofurà E és el que inhibeix més les sialidases GH33 (IC50=0.25 microM). A 4 microM la shikonina inhibeix la N-acetilació mediada per NAT.

INFLAMACIÓ. En cèl·lules de l'epiteli bronquial humà BEAS-2B inflamades per Der p2 l'extracte de la rel redueixen els nivells de TSLP, I-kappa-B-kinasa-alfa, NLRP3, caspasa-1, NF-kappa-B p50, NF-kappaB p65, ASC, STAT3 i la linfoietina estromal tímica. L'extracte de la rel redueix als macròfags murins, estimulats per LPS, la transactivació de l'AP-1 i de NF-kappa-B. I suprimeix la fosforilació de la proteïna I-kappa-B-alfa i inhibeix la cJNTK i les vies de senyals regulades des de fora la cèl·lula. La shikonina és antagonista del Mrgprx2 i inhibeix, per tant, les reaccions pseudo-al·lèrgiques a través de la mobilització de calci. En al·lèrgia alimentària, la shikonina actua contra la inflamació als mastòcits de la mucosa intestinal. També inhibeix l'expressió de l'ARNm del TNF-alfa que hagi estimulat la IgE/antigen i el ionòfor de Calci. Més concretament, inhibeix dràsticament l'expressió de la família Nr4A1, Nr4a2, Nr4a3. La shikonina s'uneix a les immunofil·lines als mateixos indrets gairebé que els immuno-supressors com la ciclosporina A o la FK506. La shikonina inhibeix l'activitat de la calcineurina gairebé tant com la ciclosporina A. Els components de l'oli essencial de la rel (50 micrograms/mL) inhibeixen (40%) la COX-2. La shikonina suprimeix la transcripció basal i la regulada per activador del TNF-alfa i ho fa inhibint la unió del complex proteic del factor de transcripció IDD al TATA-box. Els mecanismes per reduir la inflamació per part de la shikonina són variats: inhibició de la síntesis de leucotriè B4, supressió de la degranulació dels mastòcits, inhibició de l'esclat respiratori als neutròfils, alteració de la senyal mediada pel fosfatidil-insòtil, bloqueig de la unió de quimiokines al CCR-1, etc. La shikonina inhibeix més la COX que l'alcanina, i també té major poder de citotoxicitat (pro-oxidant). La combinació de shikonina i alcanina i llurs respectius derivats actuen contra la inflamació provocada per LPS als macròfags RAW 264.7, i ho fan rebaixant la PGE2, l'expressió proteica de les iNOS i rebaixant l'activació del NF-kappa-B, i-kappa-B-alfa i ERK. L'activitat anti-inflamatòria de la shikonina i molècules afins es palesa en artritis, edema auricular per xilè o TPA, permeabilitat capil·lar induïda per àcid acètic, còlon irritable, asma, congestió pulmonar, pancreatitis aguda. La shikonina redueix la inflamació de la mastitis desencadenada per LPS. Redueix l'expressió de p-Ikappa-B-alfa i p-p65 (de la via del NF-kappa-B). També fa disminuir TNF-alfa, IL-1beta, IL-6. La shikonina alleuja la inflamació dels

l·ligament periodontals. Hi prevé la producció de IL-1beta, TNF-alfa (mediat per IL-6), IL-8, i CCL20. I suprimeix la fosforilació i degradació de l' I-kappa-B-alfa els l·ligament estimulats per IL-1beta i TNF-alfa. La shikonina inhibeix el procés inflamatori de l'endometriosis i ho fa reduint la migració de cèl·lules mononuclears inflamatòries a les lesions i inhibint l'expressió de RANTES a les plaquetes. La shikonina alleuja la colitis ulcerosa provocada pel sulfat sòdic de dextrà. La shikonina estimula la migració de les cèl·lules de l'epiteli intestinal a través de la inducció del TGF-1beta. L'acetil-shikonina reverteix la inflamació provocada per LPS a la micròglia BV2. Fa retornar a nivells normals/anteriors la PGE2 i el NO i ho fa frenant l'expressió de la iNOS i la COX-2. També redueix la unió de l'ADN al NF-kappa-B, i atenua la fosforilació del PI3K i Akt. L'acetil-shikonina estimula també l'expressió de la heme-oxigenasa per la via del Nrf2.

OBESITAT. La shikonina també inhibeix l'adipogènesis i l'acumulació de greix. Prevé la frenada de la beta-catenina i incrementa el nivell del seu producte de transcripció, la ciclina-D. Això, durant l'adipogènesis als pre-adipòcits 3T3-L1. La shikonina hi inhibeix la formació de gotetes de triglicèrids i ho fa implicant-hi els gens FABP4 i LPL. També inhibeix d'unir-se a les seqüències diana de l'ADN par part dels factors de transcripció PPAR-gamma i C/EBP-alfa. La shikonina frena la SREBP1C, la qual cosa condueix a la inhibició de l'acumulació de greix. La beta-catenina es un mediador crucial. A més, la shikonina redueix altres factors de transcripció implicats en l'adipogènesis: PPAR-gamma, CCAAT/EBP-alfa, FAP-4, la lipoproteïna-lipasa, i l'acumulació intracel·lular de grassa. Tot això quedaria revertit si es bloquegés l'ARNsi de la catenina. Entre els gens implicats en la via WNT/beta-catenina, el WNT10B i el DCL2 són estimulats, mentre que l' AXIN queda frenat amb el tractament amb shikonina. Els extractes de la rel o les seves naftoquinones refrenen els nivells de glucosa alts al fetge així com l'alfa inducció del receptor X de l'activitat promotora del SREBP1, i la seva expressió genètica. Queda reprimida la lipogènesis hepàtica i s'incrementen el promotor PGC1alfa, i la seva expressió genètica; i l'activitat de l'element de resposta ERRalfa. Tant l'extracte com la shikonina o l'alfa-metil-n-butiril-shikonina incrementen la fosforilació de l'AMPK-alfa. A l'inhibir l'AMPK aminoren la repressió a l'activitat promotora de SREBP1c. Resumint, l'extracte de la rel o la shikonina reprimeixen la tipogènesis i ho fan mitjançant l'increment de la fosforilació de l'AMPK-alfa i l'estimulació dels senyals mitocondrials de biogènesis. L'extracte de la rel redueix l'obesitat deguda a ingesta excessiva de grassa, i redueix el colesterol i els triglicèrids associats a aquest augment de pes. Al fetge redueix l'expressió genètica de la lipogènesis i l'adipogènesis. L'acetil-shikonina suprimeix la diferenciació vers adipòcits i atenua molt l'expressió dels factors de transcripció adipogènics a les cèl·lules 3T3.L1. La combinació de prunes Umeboshi amb rel de *Lithospermum officinale* var. *erythrorhizon* fa que s'acumuli menys greix a l'abdomen i baixi la glucèmia en animals als quals s'ha extret els ovaris. La combinació prevé l'atenuació de les senyals de leptina i insulina i ho fa incrementant l'expressió del receptor de la leptina a l'hipotàlem. També reverteix el declivi energètic i ho fa incrementant l'expressió de UCP-1 al teixit gras bru, i la de UCP-2 i UCP-3 als quàdriceps. I incrementa l'expressió de CPT-1 i disminueix la de FAS, ACC, SREBP-1c al fetge i als quàdriceps. I això resulta en una menor acumulació de triglicèrids. La combinació millora també la sensibilitat a la insulina. I tot això pot ajudar les dones menopàusiques a no

acumular greix a l'abdomen. La beta-hidroxi-iso-valeril-shikonina inhibeix també la lipogènesis a les cèl·lules 3T3-L1 i ho fa a través de la modulació del SREBP-1c mediada per AMPKc.

PÀNCREES. La shikonina actua contra la pancreatitis aguda amb un seguit d'accions. A 50 mg/Kg redueix les activitats de la lipasa i l'amilasa pancreàtiques i normalitza els trets histològics. Redueix la producció de TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, MPO. NF-kappa-B. L'extracte de la rel redueix les lesions al pàncrees concomitants amb la pancreatitis aguda. A la vegada que atenua aquesta inflamació, la infiltració de neutròfils, l'amilasa i la lipasa sèriques, l'activitat de la tripsina i l'expressió de citokines proinflamatòries. També inhibeix l'expressió box-1 d'alta mobilitat al pàncrees i la mort cel·lular acinar induïda per la ceruleïna, i l'activació de les proteïna-kinases mitogen-activades del p38 (MAPK p38).

PARÀSITS. La shikonina té acció larvicida contra *Culex pipiens* i contra *Aedes aegypti* a 7 micrograms/mL. A 2 microM la shikonina actua contra *Leishmania major* intracel·lular persistent.

PULMONS. La shikonina evita o reverteix la fibrosis pulmonar. Redueix l'activació dels fibroblasts estimulada per TGF-beta-1. Inhibeix la proliferació i migració dels fibroblasts, potencia l'apoptosis i atura el cicle en G1 i G2/M, redueix la producció de alfa-SMA, fibronectina, col·lagen I i col·lagen III, en resposta al TGF-beta. La shikonina, a més, frena la fosforilació de l'Akt, incrementa el p53 i l'ARNm del p21 i del p27. I redueix la fosforilació del p38 MAPK i de l'Akt que el TGF-beta estimula. La shikonina actua contra l'al·lèrgia a 2.6 microM. Inhibeix l'alliberament d'histamina mediat pels anticossos contra la IgE als basòfils aïllats de la sang de voluntaris sans. En aquesta via que afecta la IgE ha d'estar-hi implicada la tirosina-kinasa esplènica. A 0.3 microM la shikonina inhibeix la maduració *in vitro* de les cèl·lules dendrítiques. *In vivo* a 4.5 microM/5 dies inhibeix la reacció al·lèrgica asmàtica (en ratolins hipersensibles). El cèl·lules de limfoma T EL-4 de ratolí que produeixen IL-4 i IL-5 (però no IFN-gamma) la shikonina inhibeix les respostes Th2 i ho fa reduint l'expressió de la IL-4 i la IL-5 i la dels factors de transcripció GATA-3 i c-Maf (però no Y-bet). El gamma-IFN és responsable de reaccions al·lèrgiques i és produït pel sistema Th2. La shikonina suprimeix la fosforilació del p38, Ikappa-B kinasa-beta, I-kappa-B-alfa. De tota manera no sembla tenir cap efecte sobre l'activació de l'ERK i la c-JNTK induïdes per TPA + AAMPc, almenys *in vitro*. La capacitat de proliferació a les cèl·lules musculars de fibra llisa de l'artèria pulmonar transfectades amb ARN(si específic per a la nestina és menor respecte al grup no transfectat. La hipòxia indueix la proliferació d'aquelles cèl·lules a través de l'estimulació de l'expressió de la nestina. La shikonina frena l'expressió de la nestina i per tant frena la inhibició de la proliferació cel·lular. Pel que fa a l'asma (provocada per ovoalbúmina en ratolins), la shikonina a 2-4 mg/Kg i.p. fa disminuir el nombre de cèl·lules infiltrades i l'aposisió de col·lagen als pulmons i suprimeix l'activació de la via ERK/NF-kappaB i la presència de MMP-9. La inactivació del NF-kappa-B almenys en part la fa inhibint l'activació de l' I-kappa-B-alfa. Almenys *in vitro*,

la shikonina inhibeix la proliferació de cèl·lules musculars de fibra llisa de vies aèries primàries induïda per PDGF. I atura el cicle cel·lular en G0/G1. La shikonina també pot reverir la capacitat migratòria, les expressions de la MMP-9 i MMP-2 en aquelles cèl·lules exposades al PDGF.

RONYONS. La shikonina (24, 40 mg/Kg/dia) administrada per boca durant 14 setmanes redueix la proteïnúria i las molècules adhesives circulants de ratolins NZB/W F1. Frena l'expressió genètica de la molècula-1 d'adhesió inter-cel·lular i la d'adhesió cel·lular vascular als ronyons. La shinonina alleuja les lesions als glomèruls provocades pel lupus.

TIROIDES. L'extracte liofilitzat de *Lithospermum officinale* té activitat anti-tirotròpica. La té per la seva capacitat de formació d'adductes amb la TSH que s'uneixen molt dèbilment, si és que ho arriben a fer, al receptor de la TSH. La immunoglobulina G (IgG) estimulant de la tiroides es troba a la sang dels pacients amb malaltia de Graves (Graves'-IgG). S'assembla a la TSH en la seva capacitat per unir-se a la membrana plasmàtica de la tiroides — probablement al receptor de la TSH—, per tal d'activar la glàndula. A les mostres de Graves'-IgG provades, la incubació amb l'extracte anti-tirotròpic liofilitzat, o els seus components anti-tirotròpics auto-oxidats, disminueix la seva activitat inhibidora de la unió amb la TSH, de manera directament dependent de la dosi. L'extracte liofilitzat inhibeix la unió directa a les membranes del tiroides humà d'un preparat etiquetat amb Iode 125 de IgG de Graves purificada del receptor. Tant l'activitat estimulada de l'adenilat-ciclasa com de l'alliberament de Iode des del tiroides (a l'assaig de McKenzie), com l'extracte o els seus constituents auto-oxidats, inhibeixen les respostes biològiques a la IgG de Graves. Els efectes inhibidors són específics envers la IgG de Graves i això ho palesa el fet que no hi ha inhibició la unió directa de la insulina-Iode 125 als receptors en cèl·lules IM-9 limfoblastoïdes humanes. Per altra banda els preparats de IgG que contenen anticossos anti-receptor de la insulina no són capaços de inhibir la insulina etiquetada. Resumint-ho, l'extracte de *Lithospermum officinale* liofilitzat té un efecte anti-tirotròpic degut als seus principis actius, que interactuen amb la patogènia d'importants components de la IgG de Graves per tal de inhibir la llur capacitat de unir-se al receptor de la TSH i d'activar el tiroides, tal com fan amb la TSH. O sigui, es pot recomanar la planta contra la malaltia de Graves.

ULLS. La shikonina a les cèl·lules epitelials de la lent de l'ull humà hi incrementa la ràtio Bax/Bcl-2, hi desbarata el potencial de membrana mitocondrial i hi activa les caspases. La shikonina hi inhibeix la fosforilació de l'ERK però hi activa la del JNK i el p38. Tot plegat fa a la shikonina una bona candidata per tractar aquesta complicació post-quirúrgica després de l'operació de cataractes que dona opacitat a la còrnia.

VIRUS. La neuraminidasa del càpside del virus del grip és inhibit per l'alcanina i derivats (acetil-; iso-butiril-; beta,beta-dimetil-acroiloil-; iso-valeril-), aixó com per la shikometabolina E, shikometabolina F i shikometabolina A. L'extracte de la rel inhibeix el virus H1N1 del grip.

La shikonina inhibeix el HIV-1. Frena l'expressió de superfície i la d'ARNm del

CCR5 (un co-receptor primari del HIV-1) als macròfags. També inhibeix la replicació de soques multi-resistents o de ceps infantils de HIV-1 en cèl·lules mono-nucleades de la sang perifèrica amb una IC50 de 90-360 nM. I inhibeix la replicació de l'aïllat Ba-L en monòcits/macròfags amb una IC50 de 470 nM. La shikonina inhibeix la funció del receptor de la quimiokina i suprimeix el HIV-1. La shikonina inhibeix la quimiotaxis als monòcits i el flux de Calci, i ho fa en resposta a nombroses quimiokines (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL12, C5a, FLP. La shikonina frena l'expressió en superfície del CCR5, un coreceptor de l'HIV-1, als macròfags. I ho fa en major grau que altres receptors (CCR1, CCR2, CXCR4, FPR). També frena l'expressió genètica del CCR5. I inhibeix la replicació d'una soca multi-resistent pediàtrica a les cèl·lules mononucleades de la sang perifèrica amb una IC50 de 100-360 nM. La shikonina també inhibeix la replicació del HIV Ba-L en monòcits/macròfags amb una IC50 de 470 nM. La shikonina inhibeix el creixement de l'adenovirus AdV3 entre 0.01 i 1 microM amb una eficàcia del 24-70%, respectivament. I rebaixa l'expressió de la proteïna hexon. Com més hexon menys apoptosi a les HeLa, també. La shikonina també inhibeix el virus HCV (de l'hepatitis C), amb una IC50 de 2.5 micrograms/mL i una concentració citotòxica CC50 de 1.1 micrograms/mL. Un derivat de la shikonina (PPMM-034) actua (IC50 2.3 micrograms/mL) contra l'enterovirus EV71, que sol afectar els nens petits que va a les guarderies, i que és també conegut com el virus de boca i peus. Aquest derivat actua contra el virus en cèl·lules de rabdomiosarcoma (*in vitro*). L'expressió d'ARNm de IL-1beta, IL-6, IL-8 i TNF-alfa també s'abaixa molt a les cèl·lules tractades amb el derivat de la shikonina PMM-034.

RESUM DE DIANES FISIOLÒGIQUES

- CITOKINES: TNF-alfa / IL-1beta / IL-2 / IL6 / IL-8 / IL-19 / IL-12 / IFN-gamma
-
- ENZIMS PRO-INFLAMATORIS: COX-2 / I-kappa-beta-alfa / iNOS / MMP-1 / MMP-2 / MMP-9 / MPO / proteasoma/ amilasa sèrica / lipasa sèrica/ tirosina-kinasa esplènica /
-
- FACTORS DE TRANSCRIPCIÓ: NF-kappa-B / T-bet / STAT-3 /
-
- ALTRES MEDIADORS: NO / molècula d'adhesió intracel·lular / molècula d'adhesió cel·lular vascular/ PGE2 /

MÉS INFORMACIÓ

Andújar I, Ríos JL, Giner RM, Recio MC. Pharmacological properties of shikonin - a review of literature since 2002. *Planta Med.* 2013;79(18):1685-1697. doi: 10.1055/s-0033-1350934

Lithospermum officinale var. erythrorhizon al món, segons "Plants of the World"