

HERBA DE L'ALA

Inula helenium L. [Species Plantarum 2: 881 (1753)]

NOMS POPULARS

ANGLÈS: Alant, Elecampane, Elfdock, Elfwort, Horse elder, Horse-heal, Scabwort, Velvet dock, Yellow Starwort

ALEMANY: Alant, Helenkraut

ÀRAB: جذر الراسن / زنجبيل شامي / قسط شامي

Aragonès: Enulacampana.

CASTELLÀ: Astabaca, Helenio, Hierba del ala, Hierba del moro, Ala, Alaní, Campana, El-ala, Énula, Énula campana, Helenio, Hierba campana, Hierba de la campana, Hierba del ala, Hierba del moro, Raíz del moro, Yerba campana, Yerba del moro, Énula campanula, Ínula.

CATALÀ: Herba de l'ala, Ala, Ala de corb, Alada, Àrnica, Arrel de campana, Campana, Ènola, Herba campana, Herba de l'ala, Ènula, Ènula campana, Ínula.

Euskera: Kristo-lora, Alaní, Egorri, Kristo-lora, Usteltxa.

FRANCÈS: Grande aunée, Inule aunée, Inule hélénie, Oeil-de-cheval

LLATÍ: (folia, radix, rhizoma) helenii

Mallorquí : Ènula campana.

Portugués : Énula-campana, Ínula-campana.

RUS: Девясил высокий, Астра лекарственная / Девясил

Valencià: Herba campana.

XINÈS: Tumuxiang

DESCRIPCIÓ BOTÀNICA

És una planta herbàcia, vivaç, que en condicions bones, sobre terra molt adobada, arriba a fer 2.5 m d'alçada i tenir fulles de fins a 4 m de longitud, per uns 40 cm d'amplada, o més. Almenys així era als horts de Sant Romà de la Clusa (1978). És de la família de les Compostes i a la subfamília de les Corimbíferes o Asteroidees, que es caracteritzen per ser plantes que no punxen i per tenir, als capítols, flors ligulades (a la perifèria) i flors tubuloses (al centre). I és de la tribu de les Inúlees, que es caracteritza per tenir l'estil no inflat, indivís o amb dues rames filiformes, però obtuses a la punta. Dins la tribu, el gènere *Inula* es caracteritza per tenir les flors heteromorfes i heterògames, essent les flors perifèriques ligulades radiants (a vegades molt curtes) uniseriades, femenines, trífides; les flors centrals tubuloses, 5-dentades, hermafrodites; i les bràctees del capítol (hemisfèric) amb folíols/bràctees imbricats apendiculats a la base; i el vil·là senzill, no doble (com a *Pulicària*). Les anteres són apendiculades. El receptacle és pla i nu. Els aquenis són cilíndrics o subtetràgons, rossos, glabres, i coronats per un vil·là rossenc de setes capil·lars (en un sol rengle). Dins el gènere, l'espècie dedicada a Helena (*Inula helenium*) es caracteritza per tenir l'involucre del capítol (6-7 cm de diàmetre) amb folíols inferiors oblongs, escariosos, obtusos, de 10-13 x 4-9 mm; i els exteriors amplament ovals i tomentosos, herbacis; els aquenis subtetràgons, més que cilíndrics, amb costelles, no rostrats, de 3-5 mm, amb vil·là de pèls pestanyosos aspres uniseriats; i sobre tot, per tenir les fulles molt grans. Tota la planta és una mica pubescent. Està ramificada al capdamunt en corimbe. La tija pren un color marró violaci al capdamunt.

Les fulles són alternes, denticulades, i més pubescents i blanquinoses per sota, el·líptiques- oblongues, decurrents, molt peciolades, les superiors oval-lanceolades, sèssils, i una mica abraçant. Foliols interiors de l'involucre escariosos, oblongs obtusos; els exteriors herbacis, amples, ovals, tomentosos. Flors d'un groc daurat intens. Rel aromàtica, gruixuda, bifurcada i amb moltes ramificacions fines, mucilaginosa, amargant, camforada, que ha de contenir almenys un 15% d'aigua per mantenir-se viva. És planta del centre i Nord d'Europa, o de la meitat Nord de la península hispànica, llevat del terç més occidental, si bé hom la considera originària de Turquia o del centre d'Àsia. Actualment se la pot trobar a la part d'Àsia més occidental, a l'Himàlaia, al Japó i Nord-Amèrica, i fins i tot a Nova Zelanda.

ESPÈCIES SIMILARS. Del centenar d'espècies d'aquest gènere, n'hi ha unes 16 que s'empren com a medicinals. D'entre elles, a més de la *Inula helenium*, destaquen: *I. britannica*, *I. cappa*, *I. japonica*, *I. racemosa*, *I. viscosa*. D'elles se n'han aïllat en total uns 90 principis actius.

HISTÒRIA I LLEGENDES

Al plorar Helena d'Esparta, quan era a Troia, i caure a terra les llàgrimes d'ella, va brotar aquesta planta. Altres diuen que ella mateixa duia com a medicina la planta a sobre al fugir amb Paris cap a Troia.

Alguns experts consideren que la planta que Job, el profeta bíblic afectat de malalties calamitoses sense renegar de Jehovà, es va curar amb aquesta planta. Altres creuen que era amb alguna Pulicària.

Hipòcrates (segles V/IV a. C) l recomanava contra picors i erupcions a la pell. Els romans l'empraven contra dolors en general, com a desintoxicant del verí de les serps o d'altres verins, i per tractar congelacions de mans i peus. Es troba subespontània encara al voltant d'antics monestirs paleocristians a les illes britàniques.

Carlemany (segles VIII/IX) ordenava plantar la planta, entre d'altres, als horts de plantes medicinals dels monestirs.

John Gerard (segles XVI/XVII) recomanava la planta contra la falta de capacitat respiratòria (asma, ofec).

Nicholas Culpeper (segle XVII) la tenia per planta sota el domini de Mercuri, seca (en tercer grau), bona (xarop de la rel) per a l'estómac i la melsa, asma, anúria, amenorrea, dolors del part, còlics nefrítics, còlic de la bufeta de l'orina, que ajuda a resistir els verins i a combatre la tos inveterada, la tuberculosi, la febre, rampes, convulsions, gota, ciàtica, ajuda (aplicada per fora la fulla i presa la rel) a calmar els dolors de les articulacions, a corregir les hèrnies i provoca luxúria; per fora, contra picors i sarna o ronya. La planta (fulles) posada en cervesa i beguda cada dia, millora la vista molt. La decocció de la rel

en vi mata els cucs intestinals. Mastegar la rel fixa les dents que es belluguen i evita la càries. La rel bullida en vinagre i aplicada xafada amb llard s'aplica amb èxit a sarna, ronya o picors. Les úlceres pútrides banyades amb la decocció de la rel milloren. L'aigua destil·lada de les fulles (o arrels) neteja la pell de la cara d'imperficcions.

La planta figura a les antigues farmacopees minoica, micènica, egípcia, assíria i sèrbia.

PROPIETATS DE L'HERBA DE L'ALA

- afrodisíaca
- amargant
- antibiòtica (especialment contra bacteris resistents)
- antifúngica (1 mg/mL contra *Aspergillus niger*)
- antioxidant
- anti-vomitiva
- antihelmíntica (*Ascaris lumbricoides*, *Chlonorchis*, etc.)
- antipruriginosa
- antisèptica
- antitussígena
- astringent
- carminativa
- cicatritzant
- colagoga
- colerètica
- cosmètica (hidrolat)
- depurativa
- desintoxicant
- detersiva
- digestiva
- diürètica (de clorurs i d'urea)
- emmenagoga
- emol·lient
- estimulant
- estomacal
- expectorant
- immunostimulant
- inhibidora de l'acetil-colinesterasa
- larvívica (*Aedes aegypti*) [IC50 iso-alantolactona 10 micrograms/mL]
- laxant suau
- mucolítica (assecant de vies respiratòries)
- pro-oxidant
- sedant
- sudorífica
- tònica
- vermífuga
- vulnerària

INDICACIONS DE L'HERBA DE L'ALA

- acetonèmia
- amenorrea (manca de la regla)
- amigdalitis (angines)
- anèmia
- angiocolitis
- anorèxia
- anúria
- artritis
- artritis reumàtica
- asma
- atonia digestiva
- bota
- bronquitis (homeopatia)
- bronquitis crònica
- càlculs biliars
- càncer (cervell, còlon, esòfag, estómac, fetge, leucèmia limfoblàstica aguda, leucèmia mielògena, leucèmia mieloide crònica, mama, matriu, pàncrees)
- cansament
- caspa
- ciàtica
- cistitis
- colecistitis
- còlics nefrítics
- convulsions
- crostes
- cucs intestinals
- debilitat (nens, ancians)
- dents que es mouen
- dermatitis atòpica
- diabetis
- diarrea
- dismenorrea
- dispèpsia
- dolor de la regla
- èczemes
- enteritis
- esplenitis (melsa inflamada)
- esplenomegàlia
- febre
- ferides
- ferides supuratives
- gastritis
- gastroenteritis

- gingivitis
- gota
- grip
- hemorroides
- hèrnies
- herpes
- hipertensió
- hipòxia
- icterícia
- indigestió
- infeccions urinàries
- leucorrea
- mal de queixal
- menopausa
- mossegades de gossos
- mossegades de serps
- MRSA
- nàusees
- nefritis/pielonefritis
- neuritis
- paràsits intestinals
- part
- picors
- picors anals
- pigues
- pneumonitis
- ràbia
- rampes
- refredat
- ronya
- sarna
- singlot
- talls
- tos
- tos ferina
- traqueïtis
- tuberculosi
- úlcera estomacal
- úlceres pútrides
- úlceres varicoses
- verí de serps
- vista debilitada (cervesa amb fulles)

DOSI:

- Decocció de 10-20 g de rel per 1 L d'aigua. Se'n pren una tassa abans de cada àpat.
- Extracte fluid: 5-10 g al dia.

- Inhalacions/bafs: 1 culleradeta de la tintura en un bol d'aigua bullint, contra la traqueïtis.
- Poció antituberculosa: extracte tou de la rel 2 g + tintura de badiana 1 g + xarop de Falzia de Pou (*Adiantum*) 80 g + aigua 200 mL. Cal prendre'n un una cullerada cada 2 hores.
- Pols: 2-10 g barrejada en aigua o qualsevol líquid alimentari. 9 g barrejada en vi, contra esplenomegàlia.
- Tintura: 15-20 gotes x 4-5 cops al dia.
- Tintura mixta: 50 mL tintura de la rel + 50 mL tintura de Fraigola (*Thymus*). Prendre'n 1 culleradeta 3 cops al dia contra la bronquitis.
- Vi: rel triturada 40 g + aigua de vida 1/2 L + vi blanc 1 L. Macerar 15 dies. Colar. Prendre'n 3 gotets al dia com a diürètic, tònic, bèquic.

ALTRES USOS

- Comestible: Les fulles tot i ser amargant, s'empraven com a verdura, en temps dels romans (emperadriu Lívia Drusila). La rel bullida amb sucre (probiòtica).
- Condiment: en begudes alcoholiques (absenta). Pinço per a pollastres (millora pes, rendiment, flora intestinal, antioxidants).
- Cosmètica. A la vegada actua com a preservativa contra fongs i antipruriginosa, i combina bé amb quitosan.
- Perfum: oli essencial.
- Repel·lent de mosquits i puces.
- Tint: rel amb cendra i nabius, macerant-ho dona un tint blavós.

VETERINÀRIA

La rel és tònica, diürètica, expectorant, astringent, antihelmíntica per a cavalls, cabres, ovelles, vaques. S'empra contra diarrees, cucs, i sarna (exteriorment).

•

PRINCIPIS ACTIUS DE LA *INULA HELENIUM*

- (1(10)E)-5beta-hidroxigermacra-1(10),4(15),11-triè-8, 12-òlid
- 1-beta, 10 alfa-epoxi-1,10-H-cis-inulòlid
- 1-deoxi-8-epi-invangustina
- 2beta, 11 alfa-dihidroxi-eudesm-5-èn-8beta,12-òlid
- 2-oxo-alantolactona
- 3alfa-hidroxi-11betaH-eudesm-5-èn-8beta,12-òlid
- 3-metil-2-alcanones (24 mg/100 g)
- 3-metil-quercetina
- 4-alfa-H-confertina
- 4-beta-5,alfa-epoxi-4,5-cis-inulòlid
- 4beta,5alfa-epoxi-1(10),11(13)-germacradièn-8,12-òlid
- 4-epi-iso-inuiscòlid

- 4-oxo-5(6),11-eudesmadiè-8,12-òlid
- 4-oxo-11-eudesmaè-8,12-òlid
- 5-alfa-epoxi-alantolactona
- 5-epoxi-alantolactona
- 7S,1(10)Z-4,5-seco-guaia-1(10),11-dièn-4,5-dioxo
- 8-epi-tometosina
- 10-isobutiril-oxi-8,9-epoxi-timol isobutirat
- 10-isobutiril-oxi-6-metoxi-8,9-epoxi-timol isobutirat
- 11alfa,13-dihidroalantolactona
- 11-alfa-H-13-dihidro-iso-alantolactona
- 11-beta-hidroxi-13-clor-eudesm-5-en-12,8-òlid
- 15-hidroxi-11betaH-eudesm-4-èn-8beta,12-òlid
- Al
- alantacàmfora
- alantolactona (antihelmíntica al 1 per mil, immunostimulant, antiinflamatòria)
- al·lo-alantolactona
- amargants
- aplotaxè (a l'oli essencial)[= (8Z, 11Z, 14Z)-heptadeca-1, 8, 11, 14-tetraene]
- azulè
- B-carotè
- beta-humulè
- beta-pinè
- beta-sitosterol
- bi-alantolactona
- Ca
- campesterol
- carabrona
- cera
- Co
- costunòlid
- Cr
- Cu
- dammaradienol (saponina triterpènica)
- dammaradienil-acetat
- daucasterol
- dihidro-alantolactona
- dihidro-iso-alantolactona
- diplofil·lina
- escopoletina
- esterols
- estigmasterol
- Fe
- fenols: àcid cafeic, àcid clorogènic, àcid ferúlic, àcid-p-cumàric, àcid rosmarínic, àcid sinàpic
- fibra
- flavonoides (18 mg/g): catequina, kaempferol, quercetina
- friedelina
- fructòsid
- gamma-sitosterol
- germacrè D

- germacrè D-lactona
- grasses
- helenalina
- helenina
- igalan
- inulena (punt de fusió 110 ° C)
- inulina (40%)
- iso-alantolactona
- iso-costunòlid
- iso-heleprolina
- K
- Mg
- Mo
- mucíl·lag
- Na
- Ni
- niacina
- nonacosà
- oli essencial (4%): aplotaxè, alantolactona, iso-alantolactona, diplofil·lina
- P
- pectina
- poliacetilèns
- quercetina
- resina
- saponina
- Se
- Si
- sinantrina
- Sr
- tomentosina
- trans-cariofil·lè
- trideca-12-èn-2,4,6,8,10 pentaí
- tri-nor-alantolactona
- umbel·liferona
- vitamina B1
- vitamina B2
- vitamina B12 (11 micrograms/100 g d'arrel)
- Zn

TOXICITAT

Algunes persones tenen reaccions al·lèrgiques al contacte amb la planta.

FISIOLOGIA

L'alantolactona és una lactona sesquiterpènica que té acció **antitumoral** envers diversos càncers. Per exemple contra les cèl·lules d'**HepG2**. Inhibeix la proliferació cel·lular, indueix l'atura del cicle a G2/M i l'apoptosi. L'aturada del cicle cel·lular té lloc per

l'estimulació del p21, la inhibició de la ciclina A1 i B1. La promoció de l'apoptosi té lloc per l'increment de l'expressió de la PARP i la caspasa-3 i la producció de ROS (que suprimeix la via AKT i inhibeix la mitofàgia mediada pel PINK-1).

L'alantolactona té efectes contra les cèl·lules B de la **leucèmia limfoblàstica aguda**. Tant *in vitro* com *in vivo* hi promou la producció de ROS i el dany a l'ADN conseqüent. L'alantolactona hi inhibeix la reductasa.

L'alantolactona inhibeix la proliferació i indueix l'apoptosi en cèl·lules de **càncer d'estómac**. Indueix la formació de ROS (espècies reactives d'oxigen), i això mitjançant la inhibició de l'activitat de la TrxR1. I això provoca l'activació de la MAPK (*p38 mitogen-activated protein kinase*) i l'apoptosi en aquestes cèl·lules gàstriques. L'alantolactona actua amb sinergia amb l'erastina contra el càncer d'estómac, per la inhibició del TrxR1 i del GSH.

L'alantolactona provoca l'acumulació d'autofagosomes degut a la fallada de la llur degradació. Inhibeix l'activitat i l'expressió de les proteïnes CTSB/CTSD. Aquestes, quan s'esgoten provoquen una disfunció dels lisosomes. L'alantolactona inhibeix la proliferació de cèl·lules del **càncer de pàncrees** *in vitro* i *in vivo*, i estimula la sensibilitat a la quimioteràpia (oxaliplatí). L'alantolactona els provoca la mort cel·lular malgrat reduir els nivells de TFEB.

L'alantolactona indueix l'apoptosi a les cèl·lules MDA-MB-231 de **càncer de mama**. Indueix la via mitocondrial de les caspases (3, 9), incrementant la *ratio* Bax/Bcl-2, disminuint la MMP, fent alliberar Citocrom C de les mitocòndries al citoplasma, fent clivelles al PARP, fent que es produeixin ROS, modulant les activitats dels MAPKs, i fent minvar l'expressió de p-NF-kappaB, p65 i pSTAT3; a la vegada, incrementant el p-c-Jun. En tumors MDA-MB-231 implantats en rates frena molt l'angiogènesi.

L'alantolactona inhibeix la proliferació, la motilitat, la migració i la formació de tubs a les cèl·lules endotelials de la vena umbilical. Per altra banda, fa minvar molt l'angiogènesi a la membrana de l'al·lantocòrion d'embrió de pollastre. En general suprimeix la fosforilació a l'EGFR-2 i a les proteïnes subsegüents PLC-gamma-1, FAK, Src, Akt. És pe tant, **antiangiogènica**.

L'alantolactona inhibeix la proliferació i provoca producció de ROS en cèl·lules d'**adenocarcinoma de pulmó** A549. Suprimeix l'activació del STAT3, inhibeix la seva translocació al nucli i disminueix el seu lligam amb l'ADN. A la vegada, fa augmentar l'acció de la doxorubicina i evita la resistència cap a ella, fent que s'acumuli més a l'interior de les cèl·lules.

L'alantolactona reverteix la intolerància a la glucosa i la resistència a la insulina provocades per una exposició prolongada a la IL-6. D'aquesta manera també reverteix la **inflamació a la musculatura esquelètica** desencadenada pel TRL4. L'alantolactona activa la fosforilació de l'AKT (*alpha serine/threonine-protein kinase*) i així millora la captació de glucosa per les cèl·lules musculars. L'alantolactona, per altra banda, atenua la fosforilació del STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription 3*), que la IL-6 estimula. La IL-6 estimula la TLR4 (*toll-like receptor 4*), un receptor de reconeixement de patògens; i l'alantolactona ho reverteix.

L'alantolactona reverteix la intolerància a la glucosa típica de la **obesitat** i desencadenada pel palmitat i la inflamació típica de la obesitat. El palmitat activa la fosforilació de les JNK (*c-Jun N-terminal kinases*) i la cinasa IKKbeta/alfa, i incrementa els nivells de citocines proinflamatòries (TNF- α , IL-6) i quimiocines com la MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*). Però l'alantolactona redueix la via de la proteïna-cinasa

mitògen-activada associada a les JNK. Això no obstant, l'alantolactona no afecta la via del NF-kappaB als adipòcits. Ara, fa minvar l'expressió genètica de les JNK i del TLR4 i redueix la inflamació associada a la IL-6 i MCP-1 ARNm, tant als adipòcits com als macròfags infiltrats.

L'alantolactona inhibeix la TrxR (tioredoxina-reductasa) recombinant o l'enzim mateix dins la cèl·lula. A les cèl·lules HeLa (**càncer de matriu**) la tioredoxina oxidada puja molt amb el tractament amb alantolactona. També provoca acumulació de ROS i apoptosi.

L'alantolactona té un efecte inhibitor sobre el **citocrom P450 /CYP3A4**. Per tant, pot contrarestar l'activitat de molts medicaments:

- barbitúrics
- cafestol
- carbamazepina
- dexametasona
- felbamat
- fenitoïna
- glucocorticoides
- griseofulvina
- hiperforina
- inhibidors de la transcriptasa inversa no nucleòtids
- modafinil
- pioglitazona
- primidona
- rifabutina
- rifampicina
- topiramet
- troglitazona

L'alantolactona és eficient inhibint les línies cel·lulars JURL-MK1 (**leucèmia**), HeLa (**càncer de matriu**), B16F10 (**melanoma**), K562 (**leucèmia mielògena**), U87 (**glioma**), Bel-742 (**càncer de fetge**), SMMC7721 (**càncer de fetge**), HepG2 (**càncer de fetge**), SF-295 (**càncer cerebral**), HL-60 (**leucèmia**), Hepa 1c1c7 (**càncer de fetge**), BPRc1 (**càncer de fetge**), HCT-8 (**càncer de còlon**).

La iso-alantolactona actua contra **càncer pancreàtic** a 6 micrograms/mL. Té activitat antiproliferativa, indueix l'apoptosi per la via mitocondrial, inhibeix la formació de colònies i la migració a les cèl·lules PANC-1, SW1990. També l'alantolactona i l'al·lo-alantolactona tenen els mateixos efectes.

L'alantolactona estimula l'apoptosi per la via intrínseca a cèl·lules K625 (**leucèmia**), HepG2 (**càncer de fetge**), U87 (**glioblastoma**).

L'alantolactona actua contra el **càncer colo-rectal** RKO. Hi inhibeix la viabilitat cel·lular, i hi indueix l'apoptosi, amb producció de ROS i disrupció del potencial de la membrana mitocondrial. Això és concomitant amb una frenada del Bcl-2 i una estimulació del Bax, i una activació de les caspases 3 i 9.

La iso-alantolactona té efecte **antiinflamatori**. A la micròglia BV2 disminueix la producció de TNF-alfa, IL-1beta, NO, PGE2 quan la inflamació és provocada per LPS. En canvi, incrementa l'expressió de Nrf2 i HO-1 i els nivells de fosforilació del GSK-3beta. Activa, doncs, la via de senyals antiinflamatòria GSK-3beta-/Nrf2.

La iso-alantolactona disminueix la **inflamació pulmonar** (provocada per LPS). Això és

concomitant amb la inhibició de la pujada de MPO, MDA, TNF-alfa, IL-1beta. També fa que disminueixin molt menys els nivells abaixats pels LPS de SOD, GPX, CAT. L'alantolactona suprimeix l'activació del NF-kappaB induïda pels LPS, i també fa minvar molt la fosforilació del PI3K i AKT. També activa l'expressió del Nfr2 i HO-1. La iso-alantolactona protegeix de la pneumònia provocada per *Staphylococcus aureus*.

La iso-alantolactona indueix l'apoptosi a les cèl·lules de **càncer d'esòfag**. Els activa les caspases 3, 7, 10 i hi estimula el receptor de mort DR5. També hi estimula la formació de ROS. En tumors implantats de la línia ECA109 a rates, té una acció supressora del tumor. La iso-alantolactona té efectes anti-adhesiu, anti-migratori i anti-invasiu en cèl·lules MDA-MB-231 de **càncer de mama**. Fa minvar l'expressió de la MMP-2 i de la MMP-9. També i molt la p-p38 MAPK, però no altera la p-ERK 1/2 o la p-JNK 1/2. Bloqueja la translocació del NF-kappaB p65 del citoplasma al nucli.

La iso-alantolactona és un potencial tractament contra la **leucèmia mielògena K562/A02** amb el fenotipus Bcr/Abl. La iso-alantolactona hi indueix l'apoptosi, mitjançant la producció de ROS i la modulació dels nivells de Bcl-2 i família, i per l'activació de les caspases, les clivelles a la PARP i l'alliberació al citoplasma de citocrom C. La iso-alantolactona inhibeix la proliferació cel·lular induint l'aturada del cicle a S.

La iso-alantolactona té acció antiproliferativa en línies cel·lulars com ara JURL-MK1 (**leucèmia**), HeLa (**càncer de matriu**), B16F10 (**melanoma**), sense afectar les cèl·lules de ronyó o fetge sanes. Hi fa incrementar les nivells dels enzims antioxidants o desintoxicants (GR, GGCS, GST-Pi, HO-1). També pot ser eficient contra el **càncer de pàncrees**. Redueix el potencial de membrana a les cèl·lules PANC-1.

La iso-alantolactona és eficient contra el **carcinoma de cèl·lula escamosa de cap i coll UM-SCC-10A**. Hi indueix apoptosi però no necrosi. Fa que s'aturi el cicle cel·lular a G1, augmenta el p53 i el mp21 i rebaixa l'activitat de la ciclina D. Augmenta el Bax (gen pro-apoptòtic) i disminueix el Bcl-2. (gen anti-apoptòtic). I fa que s'alliberi citocrom C al citoplasma (de de la mitocondria), que es redueixi el potencial de mebrana mitocondrial i que s'activi la caspasa-3.

La isoalantolactona actua com a **desintoxicant**. Ja l'extracte fet amb metanol de la rel de la *Inula helenium* té una acció desintoxicant, ja que indueix l'activitat dels enzims NDPH oxidoreductasa 1 (NQO1, QR) i la GST, essent-ne els majors responsables la iso-alantolactona i l'alantolactona. Indueixen la QR tant a cèl·lules Hepa1c1c7 com a les mutants BPRc1, que no tenen el translocador del receptor de l'aril-hidrocarboni. La iso-alantolactona en cèl·lules in vitro indueix l'activitat de la GST, GSH, GGCS (gamma-glutamyl-cisteïna-sintetasa), i la heme-oxigenasa-1. També provoca un increment de l'activitat de la luciferasa a les HepG2-C8. També estimula la translocació nuclear de la Nrf2 (*nuclear related factor E2*). La iso-alantolactona és, doncs, quimio-preventiu i actua com un inductor de la fase 2 enzimàtica. Mitjançant l'estimulació de l'acumulació del Nrf2 al nucli.

L'alantolactona i la iso-alantolactona, ambdues, tenen un efecte antiinflamatori contra l'**artritis reumàtica**. Inhibeixen les vies del NF-kappa-B i del MAPK induïdes pel TNF-alfa. Als fibroblasts suprimeixen l'expressió de MMP-3, MCP-1, IL-1 quan són afectats pel TNF-afa. A les cèl·lules RAW 264.7 activades per LPS suprimeixen l'expressió de IL-1, IL-6 i iNOS. Això entre 0.6 i 2.4 micrograms/mL. Prenent per boca 12-50 mg/Kg de la barreja es nota un alleujament (en potes de rates). L'extracte amb etanol de la rel de la *Inula helenium* activa la via p38MAPK/Nrf2/HO-1 a les cèl·lules Raw264.7 produint un efecte antiinflamatori potent.

L'alantolactona i la iso-alantolactona tenen efecte **larvícida, antifúngic, antihelmíntic, antibacterià, antiinflamatori, anti-tripanosòmic i antiproliferatiu (càncer de còlon, melanoma, ovari, pròstata, pulmó, leucèmies)**.

El costunòlid, una altra lactona sesquiterpènica de la *Inula helenium*, ajuda a la doxorubicina contra la **leucèmia mieloide crònica K562/ADR**, mitjançant la inhibició de la via PI3K/Akt, i l'activació de la caspasa-3, la PARP i la frenada de l'expressió de la p-glicoproteïna.

El costunòlid té efectes contra la **leucèmia mieloide crònica K562**, i en sinergia amb l'imatinib. Hi inhibeix la proliferació cel·lular, i hi indueix l'apoptosi per la via mitocondrial, per la modulació dels nivells de proteïnes de la família del Bcl-2, i induint l'activació de les caspases. Augmenta l'apoptosi induïda per l'imatinib, per la via de senyals de transducció Bcr/Abl i per la via de l'activador de la transcripció 5. El costunòlid inhibeix la proliferació cel·lular aturant el cicle a la fase G2/M, i abaixa l'expressió de la ciclina B1 i cinasa depenent de la ciclina, a la vegada que augmenta l'expressió del p21.

L'iso-costunòlid té acció citotòxica envers les línies cel·lulars A2058 (**càncer de pell**), HT-29 (**càncer de còlon**), HepG2 (**càncer de fetge**), essent les IC₅₀, respectivament de 3, 5 i 2 micrograms/mL. L'apoptosi va acompanya d'una aturada en G0/G1. Fa incrementar els nivells de Fas i facilita la migració de citocrom C fora de la mitocòndria, la qual cosa és concomitant amb una modulació de la família Bcl-2. Per altra banda sembla no provocar producció de ROS i abaixa una mica els nivells de procaspasa-8, procaspasa-3, PARP i Bid.

Entre els sesquiterpenoïdes eudesmanòlids de la *Inula helenium*, destaca l' 11-beta-hidroxi-13-clor-eudesm-5-en-12,8-òlid pels seus efectes contra les cèl·lules mare de la **leucèmia mielògena KG1a**. Un altre eudesmanòlid promou molt les proteïnes relacionades amb l'apoptosi (Bcl-2, Bax, citocrom C, caspasa-9, caspasa-3).

L'igalan és una altra lactona sesquiterpènica de la *Inula helenium*. Activa la via del Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor*), mitjançant l'increment de la forma inactiva del GSK3beta, la forma fosforilada de l' AKT i l'acumulació nuclear del Nrf2. D'aquesta manera s'incrementen HO-1, NQO1, gens diana a les cèl·lules del **càncer de fetge** HepG2. Per tant, l'igalan activa els mecanismes defensius i de desintoxicació cel·lulars.

La barreja de lactones sesquiterpèniques de la *Inula helenium* (extracte fet amb hexà) té un efecte inhibidor sobre les senyals de transducció i d'activació de la transcripció STAT a les cèl·lules de **càncer de mama** MDA-MB-231. La barreja suprimeix la fosforilació del STAT3 a la tirosina 705, sense afectar les cinases anteriors en el corrent de senyals. Frena l'expressió dels gens diana de la STAT3, incloent-hi la ciclina D1, c-myc, i Bcl-2, i indueix l'apoptosi mediada per les caspases. Suprimeix l'activació de la STAT3. Inhibeix el creixement de tumors de mama implantats en rates. En definitiva, pot ser un bon tractament contra el càncer de mama triple negatiu.

Les lactones sesquiterpèniques de la *Inula helenium* inhibeixen l'activació del NF-kappa-B activada pel TNF-alfa, així com l'expressió del TNF-alfa, IL-1, IL-4 a les cèl·lules HeCat, a dosis de 0-6-2.4 micrograms/mL. L'aplicació tòpica a l'1 per mil (pes/pes) en una crema emol·lient atenua la **dermatitis atòpica** provocada pel 2,4-dinitro-cloro-benzè a l'orella de rates. Això és concomitant amb uns menors nivells sèrics de TNF-alfa, IFN-gamma i IgE. La reducció és menor pel que fa als nivells d'ARNm de IL-4, IL-5, IL-13. Aquest tractament tòpic redueix l'engruiximent de la capa de dermis/epidermis i la inflamació infiltrava.

Les lactones sesquiterpèniques obtingudes extretes amb etil acetat i etanol de la *Inula helenium* tenen efectes contra les cèl·lules de càncer de pàncrees. A molt baixes concentracions aturen el cicle cel·lular a G0/G1 a les CFPAC-1. A concentracions més altes induïxen l'apoptosi per la via mitocondrial. També inhibeixen la fosforilació del STAT3/AKT, impedit així la migració.

Les lactones sesquiterpèniques de la *Inula helenium* obtingudes per extracció amb hexà inhibeixen el creixement cel·lular a les MK-1, HeLa, B16F10.

Les lactones sesquiterpèniques han de ser les responsables de l'efecte **desintoxicant** de la planta. Estimulen la quinona-reductasa i la glutatió-S-transferasa, influint sobre la transcripció.

La barreja d'àcids fenòlics de la *Inula helenium* té un efecte **neuroprotector**. En cèl·lules del neuroblastoma SH-SY5Y fan que es produeixin radicals lliures de peròxid d'Hidrogen. Aquests radicals fan que s'indueixi la pèrdua de viabilitat, incrementen l'apoptosi, redueixen l'activitat de la superòxid-dismutasa, fan que minvi el potencial de la membrana mitocondrial, i que es produeixi menys ATP. La barreja d'àcids fenòlics, per contra, reverteix tot això.

L'extracte aquós de les fulles de la *Inula helenium* té un efecte positiu contra **càncers de cervell**, més concretament, almenys contra el glioma humà U-87 MG. L'efecte citotòxic i antiproliferatiu té lloc a 200 micrograms/mL.

Un extracte de la planta més concentrat amb polipèptids actua contra el **càncer de mama**. Això també si a la *Inula helenium* s'hi afegeixen *Chelidonium majus*, i *Equisetum arvense*. Aquest mateix extracte de la barreja de *Inula helenium*, *Chelidonium majus*, *Equisetum arvense*, i *Inonotus obliquus*, actua contra el **limfoma** de cèl·lules T en adults de ratolins ASF-LL, en injeccions intraperitoneals. En un altre model, l'extracte enriquit amb polipèptids de la *Inula helenium*, *Chelidonium majus*, *Equisetum arvense*, *Inonotus obliquus* i *Hypericum perforatum* actua contra l'adenocarcinoma de creixement lent CBRCB-Rb en ratolins.

L'extracte de la *Inula helenium* té acció citotòxica envers les línies cel·lulars HT-29 (**càncer de còlon**), MCF7 (**càncer de mama**), Capan-2 (**càncer de pàncrees**) G1.

El 10-isobutiril-oxi-8,9-epoxi-timol isobutirat té acció **antibiòtica** envers *Candida albicans*, *Enterococcus sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

L'aplotaxè inhibeix l'activació de les cèl·lules T expressant-ho en termes de l'expressió de la IL-2 i el CD69. Curiosament, l'aplotaxè no afecta apoptòtic o necròtic, tampoc sobre la formació del conjugat induït pel superantigen entre cèl·lules T Jurkat i cèl·lules B Raji. Tampoc sobre l'agrupament de CD3 i LFA-1 a la sinapsi immunològica. Però l'aplotaxè, en canvi, sí que inhibeix i força la fosforilació de la PKC- θ , i també la translocació a la sinapsi immunològica, i bloqueja la internalització del receptor de la cèl·lula T induïda per PMA. A més, condueix a la inhibició de la fosforilació de les MAPK (JNK, ERK, p38) i a la inhibició de les activitats promotores del NF-kappa-B, NF-AT i AP-1 en cèl·lules T Jurkat. En resum, l'aplotaxè té un efecte **immunosupressor** sobre les cèl·lules T activades, i això mitjançant la modulació de les vies de la PKC- θ i MAPK.

L'oli essencial de la *Inula helenium* té molta acció **antibiòtica** contra MRSA (*Staphylococcus aureus* resistents, a 1-9 mg/mL), gràcies a la configuració espacial més que de les molècules d'alantolactona i d'iso-alantolactona, per la de la diplofil·lina. Les

dues primeres adopten forma en U, amb un metil al mig, mentre la tercer adopta la forma de S. La iso-alantolactona inhibeix l'expressió de l'alfa-toxina al *S. aureus* causant pneumònia. La concentració bactericida mínima és d'uns 0.02 microL/mL d'oli essencial de la rel. Hi ha danys a la membrana, concomitants amb permeabilitat de fosfats i àcids nucleics que en surten.

Els polisacàrids de la rel de la *Inula helenium* activen el sistema **Th1** als macròfags peritoneals de ratolí induït per la presència d'eritròcits d'ovella. Activen però no molt (menys que els LPS) la producció en ells de NO.

Accions de l'alantolactona en diferents tipus de càncer https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3826378/table/tab1/?report=objectonly			
TIPUS DE CÀNCER	LÍNIA CEL·LULAR	EC 50	Dianes moleculars
FETGE	HepG2 Bel-7402 SMMC-7721	40 microM	Bax/Bcl2 ↑ caspasa-3 ↑ STAT3 ↓ caspasa-8 ↑ Bid ↑ MMP ↓ NF-kappaB ↓ p53 ↑ p65 ↓
GLIOBLASTOMA	U87	20-40 microM	ADP-ribosa ↓ Bax ↑ Bcl-2 ↓ caspasa-3 ↑ caspasa-9 ↑ NF-kappaB ↓ P53 ↑ ROS ↑
CÒLON	HCT-8	5 micrograms/mL	Activina/ SMAD3 ↑ Cripto-1/ActRII ↓
LEUCÈMIA	HL-60 K562 K562/ADR (eritroleucèmia)	10-50 micrograms/mL	citocrom C ↑ Bax ↑ PARP ↓ ADP-ribosa ↓ NF-kappa B ↓ formació d'ADN ↓ fosforilació I-kappa-B- alfa ↑ p21 ↑ Bcr/Abl ↓ P-glicoproteïna ↓ ciclina B1 ↓ CDPK1 ↓

PULMÓ	A549	6-25 microM	
ALTRES CÀNCERS	MK-1 (leucèmia) HeLa (matriu) B16F10 (melanoma) PC3 (pròstata)		Bcl-2 ↓ caspases ↑ COX-2 ↓ fosforilació Akt ↓ iNOX ↓ NF-kappaB ↓ Nrf2 ↑ p53 ↑ VEGF ↓