

Kemijski sastav i biološka aktivnost galangala (*Alpinia galanga*)

Marendić, Antonela

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:005094>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Antonela Marenić

7728/N

KEMIJSKI SASTAV I BIOLOŠKA AKTIVNOST
GALANGALA (*Alpinia galanga*)

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Organska kemija

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Veronika Kovač

Zagreb, 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za organsku kemiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Kemijski sastav i biološka aktivnost galangala (*Alpinia galanga*)

Antonela Marendić, 0058214977

Sažetak: *Alpinia galanga*, višegodišnja biljka podrijetlom iz Indonezije, najčešće se koristi u kulinarstvu kao začim ili u tradicionalnoj istočnoj medicini. Zahvaljujući bioaktivnim komponentama poput galangina, 1'-acetoksikavikol acetata i 1,8-cineola, galangal ima izražena antitumorska, protuupalna, antimikrobna te antioksidacijska svojstva. Antitumorska aktivnost se posebno promatra kroz djelovanje galangala na apoptozu. Važan je i učinak galangala protiv pretilosti, velikog problema današnjice koji uz sebe veže brojne komplikacije. Zbog svega spomenutog, istražuje se potencijal galangala kao zamijene za sintetske lijekove odn. kao pomoć njihovom djelovanju kako bi se unaprijedilo liječenje bolesti.

Ključne riječi: *Alpinia galanga*, apoptoza, bioaktivne komponente, biološka aktivnost, začim

Rad sadrži: 31 stranica, 10 slika, 1 tablica, 124 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Veronika Kovač

Datum obrane: 8. rujna 2021.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory of Organic Chemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences

Scientific field: Nutrition

The chemical composition and biological activity of galangal (*Alpinia galanga*)

Antonela Marenić, 0058214977

Abstract: *Alpinia galanga*, a perennial plant native to Indonesia, is most commonly used as a spice in cooking or in traditional Eastern medicine. Thanks to its bioactive compounds such as galangin, 1'-acetoxychavicol acetate and 1,8-cineole, galangal has strong antitumor, anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant properties. Antitumor activity is associated with an effect of galangal on apoptosis. Galangal also possesses an important effect against obesity, a major problem of today that involves numerous complications. Therefore, the potential of galangal to replace synthetic additives or to improve the treatment of some diseases is being investigated.

Keywords: *Alpinia galanga*, apoptosis, bioactive compounds, biological activity, spice

Thesis contains: 31 pages, 10 figures, 1 tables, 124 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD Veronika Kovač, Associate Professor

Defence date: September 8, 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. Općenito o galangalu.....	2
2.2. Kemijski sastav galangala.....	3
2.3. Biološka aktivnost galangala.....	5
2.3.1. Antitumorsko djelovanje.....	6
2.3.2. Protuupalno djelovanje.....	12
2.3.3. Učinak protiv pretilosti.....	13
2.3.4. Antioksidacijsko djelovanje.....	14
2.3.5. Antidijabetičko djelovanje.....	16
2.3.6. Antimikrobno djelovanje.....	18
3. ZAKLJUČAK.....	21
4. POPIS LITERATURE.....	22

1. UVOD

Biljke s povoljnim zdravstvenim učincima, koje bi mogle zamijeniti upotrebu sintetskih lijekova, danas se nalaze u središtu pozornosti. Iako se i medicina i farmacija značajno razvijaju kao znanosti, sintetski lijekovi i dalje predstavljaju problem jer mogu uzrokovati mnoge štetne nuspojave te nisu uvijek sigurni za upotrebu. Zato se sve više pribjegava prirodnim lijekovima na bazi biljaka kod kojih su štetne nuspojave reducirane. Jedna od biljaka kojoj se pripisuju medicinska svojstva je i galangal.

Alpinia galanga (galangal) je višegodišnja biljka iz porodice đumbirovki (Zingiberaceae) podrijetlom iz Indonezije. Najveću upotrebu galangala nalazimo u kulinarstvu gdje se koristi kao začini i dodatak jelima, ali je zbog svoje biološke aktivnosti našao primjenu i u medicini. Svoja raznolika biološka djelovanja, galangal može zahvaliti bioaktivnim komponentama od kojih najveći broj pripada skupini fenolnih spojeva i terpena poput kaempferola, apigenina, galangina, 1,8-cineola te 1'-acetoksikavikol acetata. Svaka od tih komponenta djeluje na različit način pa ne čudi da se galangal odlikuje brojnim biološkim aktivnostima koje mogu pozitivno djelovati na ljudsko zdravlje. Galangal ima antitumorsko djelovanje jer utječe na različite korake karcinogeneze, a djeluje i na apoptozu te metastazu tumorskih stanica. Također, galangal se koristi i u kombinaciji s već razvijenim kemoterapeutičkim sredstvima jer će sinergija galangala i kemoterapeutika rezultirati smanjenjem štetnih nuspojava lijeka na zdrave stanice, a pojačat će djelovanje lijeka na tumorske stanice. Stoga je galangal od velike važnosti u prevenciji i terapiji tumora te razvoju novih kemoterapeutičkih sredstava. Uz to, bioaktivne komponente ove biljke pokazuju i protuupalna te antioksidacijska svojstva jer mogu ukloniti slobodne radikale, zaštititi stanice od oksidacijskog djelovanja slobodnih radikala te na taj način smanjiti rizik od upalnih stanja. Galangal sudjeluje i u prevenciji razvoja pretilosti čime smanjuje rizik od pojave raznih komplikacija vezanih uz pretilost poput šećerne bolesti. Uz to, štiti kardiovaskularni sustav jer sprječava razvoj ateroskleroze te zbog svojih neuroprotektivnih svojstava može biti od pomoći kod neurodegenerativnih bolesti.

Cilj ovog rada je potvrditi spomenuta djelovanja, objasniti i proučiti različite mehanizme djelovanja bioaktivnih komponenta galangala te upoznati njegov potencijal da zamijeni ili pomogne djelovanje sintetskih lijekova i tako unaprijedi farmakoterapiju određenih bolesti.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Općenito o galangalu

Alpinia galanga (galangal) je višegodišnja biljka iz porodice đumbirovki (Zingiberaceae). Porijeklo ove vrste je Indonezija, ali se dalje prenijela u područje južne Azije, a posebno bogate regije su Malezija, Filipini i Singapur (Matsuda i sur., 2003). Galangal se koristi u tradicionalne i medicinske svrhe jer pripada skupini biljaka s brojnim ljekovitim i farmakološkim značajem. U ayurvedskoj i u tradicionalnoj kineskoj medicini galangal se koristi u liječenju dijareje i bolova u trbuhu zbog svojih antimikrobnih i spazmolitičnih svojstava (Mayachiew i Devahastin, 2008; Yang i Eilerman, 1999), a u indijskoj se medicini koristi u tretmanu reume, upalnih poremećaja kao i šećerne bolesti, demencije i neurodegenerativnih poremećaja (Arambewela i Wijesinghe, 2006; Ravindran i sur., 2012). Osim u medicini, svoju upotrebu je našao i u tradicionalnoj orijentalnoj kuhinji. Najvažniji dio biljke koji se koristi u kulinarstvu je podanak snažnog, aromatičnog mirisa (Jirawan, 2005) i slatkasto pikantnog okusa te se kao takav najčešće dodaje kao začin jelima od plodova mora (Ravindran, 2017). Podanak galangala (Slika 1) koristi se najčešće u svježem obliku kao dodatak juhama, umacima te mesnim jelima. Zbog specifičnog mirisa, upotrebljava se i kako bi prikrio nepoželjne mirise crvenog mesa i školjkaša.



Slika 1. Podanak galangala - *Alpinia galanga*

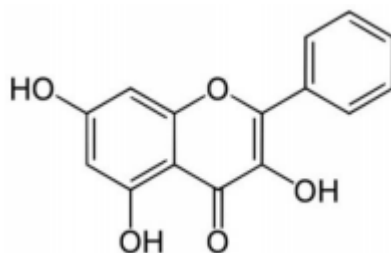
(www.thaifreshfruit.com/product/galangal/)

2.2. Kemijski sastav galangala

Galangal ima brojne farmakološke učinke i svojstva zahvaljujući fitokemikalijama koje su u njemu pronađene. Fitokemikalije su heterogena grupa komponenata koje se, s obzirom na metabolički biosintetski put, mogu podijeliti u terpene, fenolne spojeve i alkalioide (Croteau i sur., 2015; Yahia, 2017). U galangalu su najzastupljenije one koje pripadaju grupi fenolnih spojeva i terpena (Croteau i sur., 2015; Zhou i sur., 2018).

Fenoli i polifenoli su sekundarni metaboliti biljaka koji se smatraju slabim kiselinama zbog nestabilne fenolne, odn. hidroksilne skupine na aromatskom prstenu. S obzirom na broj i raspored ugljikovih atoma, dijele se na fenolne kiseline, flavonoide, lignane i stilbene (Croteau i sur., 2015; Baradway i sur., 2017). Najznačajniji fenolni spojevi galangala su kaempferol, apigenin, galangin (Huang i sur., 2018; Köse i sur., 2015).

Galangin (Slika 2) je flavonoid izoliran iz podanka galangala koji pokazuje snažno antioksidacijsko djelovanje te ima potencijalnu ulogu u održavanju integriteta membrane i redukciji oksidacijskog stresa (Ravichandra i sur., 2014).

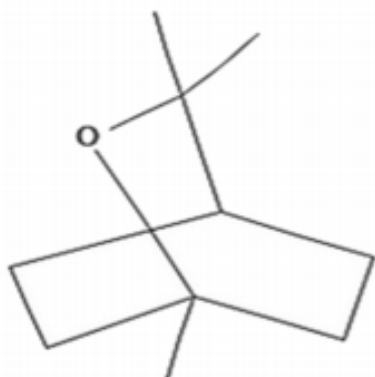


Slika 2. Kemijska struktura galangina (Ravichandra i sur., 2014).

Terpeni su sekundarni metaboliti koji se sastoje od izoprenskih jedinica, a klasificiraju se s obzirom na broj ugljika (Bathe i Tissier, 2019; Chen i sur., 2011). Pripisuje im se antiupalno, antitumorsko i antimikrobno djelovanje (Leyva-Lopez i sur., 2017). Najznačajniji terpeni nađeni u galangalu su 1,8-cineol, α -pinen, galangalditerpen A, galangalditerpen B (Khumpirapang i sur., 2018; Manse i sur., 2017).

1,8-cineol (Slika 3) je bioaktivna komponenta koja se može naći u esencijalnom ulju podanka galangala. Poznat je po snažnoj biološkoj aktivnosti, a posebno po antibakterijskom djelovanju protiv *Staphylococcus aureus* (Tachakittirungrod i Chowwanapoonpohn, 2007).

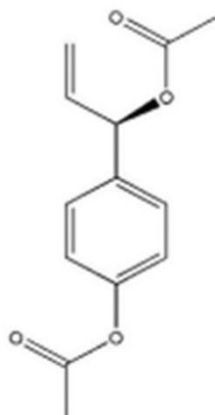
Usljed svog aromatičnog mirisa i okusa često se upotrebljava u pripremi jela, ali i u kozmetičkoj i farmaceutskoj industriji.



Slika 3. Kemijska struktura 1,8-cineola (Das i sur., 2020)

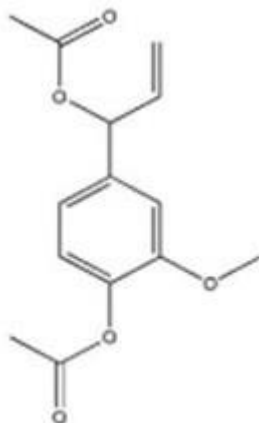
Osim spomenutih skupina spojeva, od biološkog značaja su i aktivne komponente dobivene iz ekstrakta *Alpinia galanga* kao što su 1'-acetoksikavikol acetat i 1'- acetoksieugenol acetat.

1'-acetoksikavikol acetat (Slika 4) ili ACA jedna je od najznačajnijih aktivnih komponenata galangala koja se dobiva ekstrakcijom iz podanka. Kao glavna komponenta etanolnog ekstrakta, ACA pokazuje izvrsna antitumorska svojstva (Itokawa i sur., 1987), inhibira replikaciju virusa humane imunodeficijencije tipa 1 (Ye i Li, 2006) te, uz mnoge druge učinke, posjeduje antialergijsku aktivnost i gastoprotektivna svojstva. Sudjeluje i u aktivaciji protein kinaze aktivirane AMP-om (AMPK) koja je bitna u regulaciji puteva transdukcije signala. ACA posjeduje spomenutu aktivnost zahvaljujući acetilnoj skupini na položaju 1' i 4' te jednoj dvostrukoj vezi u svojoj strukturi (Murakami i sur., 2000).



Slika 4. Kemijska struktura ACA (Das i sur., 2020)

Iako se podanak smatra najznačajnijim dijelom biljke, cvijet galangala također ima poželjne učinke na zdravlje kao što su antioksidacijska aktivnost i antimikrobno djelovanje (Tang i sur., 2018). Glavna komponenta koja je izolirana iz cvijeta je 1'- acetoksiengenol acetat (Slika 5) kod kojeg su zabilježena potencijalna antitumorska svojstva (Morita i Hokawa, 1988).



Slika 5. Kemijska struktura 1'- acetoksiengenol acetata (Das i sur., 2020)

2.3. Biološka aktivnost galangala

Rast popularnosti lijekova na bazi medicinskih biljaka kao alternative sintetskim lijekovima (Vanwyk i sur., 2009) doveo je do proučavanja biološke aktivnosti *A. galanga*. Zahvaljujući raznolikosti i brojnosti aktivnih komponenata, galangal posjeduje brojne farmakološke učinke kao što su protuupalna, antioksidacijska i hepatoprotektivna svojstva, antibakterijska, antifungalna, antiulceralna, antidijabetička te antitumorska aktivnost. Ima ulogu u inhibiciji aktivnosti HIV-a i humanog citomegalovirusa (Tewtrakul i sur., 2003) te sprječavanju pretilosti i u terapiji iste. Etanolni ekstrakt galangala posjeduje hipolipidemijsku aktivnost odnosno utječe na smanjenje ukupne koncentracije kolesterola, triglicerida i fosfolipida u serumu i krvi te se zbog takvog djelovanja na lipide smatra da galangal djeluje povoljno na kardiovaskularni sustav jer smanjuje rizik od ateroskleroze (Achuthan i Padikkala, 1997). Uz sve spomenute aktivnosti, galangalu se pripisuju i neuroprotektivni učinci kod Parkinsonove i Alzheimerove bolesti (Hanish Singh i sur., 2011).

2.3.1. Antitumorsko djelovanje

Kao jedan od vodećih uzorka smrti u svijetu, tumori predstavljaju javnozdravstveni problem koji se pokušava riješiti upotrebom brojnih sintetskih lijekova kao i kemoterapijom. Uz moguću učinkovitost ovih metoda, brojne su nuspojave i štetni učinci zbog čega se rješenje nastoji pronaći u lijekovima i terapijama na prirodnoj bazi odnosno na bazi biljaka koje imaju antitumorsko djelovanje ili imaju ulogu u prevenciji samog tumora. Istraživanja pokazuju da bi i galangal mogao imati kemoterapeutsko svojstvo zbog utjecaja na karcinogenezu (Ohnishi i sur., 1996) odnosno na samu incijaciju, progresiju, invaziju i metastazu tumora (Park i sur., 2015), proliferaciju te apoptozu tumorskih stanica (Mori i sur., 2001). Konkretno, aktivne komponente koje se najviše ističu u pogledu antitumorskog djelovanja su ACA, galangin i diarilhepatonoid.

Karcinogeneza je složeni proces prelaska normalne stanice u maligno stanje koji induciraju kancerogeni. Proces se sastoji od više etapa i nastaje progresivnom akumulacijom genetskih oštećenja. Istraživanja su pokazala da galangal, njegove aktivne komponente (u prvom redu ACA i galangin) i ekstrakti imaju antitumorsko i citotoksično djelovanje na rak debelog crijeva, rak vrata maternice, tumor dojke (Liu i sur., 2018) i prostate, mijeloidni sarkom, rak jetre (Zhang i sur., 2012), rak pluća i mnoge druge vrste tumora. Zbog postojanja različitih bioaktivnih komponenata, galangal pokazuje različite fiziološke učinke na tumorske stanice te ne napada uvijek iste stanice na isti način (Chouni i Paul, 2018). Upravo je fiziološki mehanizam djelovanja ove biljke razlog pozitivnih zdravstvenih učinaka kao što su održavanje zdravih tkiva i stanica, a uništavanje onih malignih. Normalne i tumorske stanice imaju isti put nastajanja procesom staničnog ciklusa, ali razlika je u duljem dijeljenju tumorskih stanica od normalnih te promjenama kojima su tumorske stanice sklone tijekom stanične migracije i diferencijacije (Hanahan i Weinberg, 2011). Iz spomenutih razlika proizlazi i različit metabolizam energije tumorskih stanica koji je potreban kako bi se te stanice mogle održavati (Meiyanto i Larasati, 2019; Davalli i sur., 2016). Jedna od bitnijih karakteristika galangala je selektivnost. Uslijed razlika u obilježjima tumorskih i normalnih stanica, galangal ili njegovi ekstrakti djeluju selektivno na način da pokazuju citotoksično djelovanje na tumorske stanice odnosno induciraju stanično starenje, a normalne stanice ne oštećuju. Zahvaljujući svojstvu selektivnosti, galangal se smatra ko-kemoterapeutikom koji se definira kao prirodna ili sintetska komponenta koja pojačava citotoksične učinke, a smanjuje štetne nuspojave samih kemoterapeutika (Meiyanto i sur., 2012). Tako će primjerice poznati kemoterapeutik doksorubicin (Dox) povećati koncentraciju reaktivnih kisikovih vrsta (eng. *reactive oxygen*

species, ROS) i razinu staničnog starenja, ali i kod tumorskih i kod normalnih stanica što za normalne stanice može dovesti do štetnih nuspojava. Galangal će u sinergiji s doksorubicinom djelovati na način da pojača citotoksičnost ovog kemoterapeutika na tumorske stanice i smanji nuspojave kod zdravih stanica.

Inicijacija je prvi korak u procesu karcinogeneze, a povezuje se s metabolizmom kancerogena te proizvodnjom reaktivnih kisikovih vrsta i dušikovih spojeva. Iako je galangal poznat i po antioksidacijskim učincima, kada govorimo o tumorima, galangal uzrokuje povećanje unutarstanične koncentracije ROS-a koji ometaju tumorigenezu. Reaktivne kisikove vrste su metaboliti koji se povezuju s pojavom oksidacijskog stresa jer sudjeluju u destrukciji proteina, lipida i DNA što rezultira pojavom patoloških stanja. Tako je uočeno da se ingestijom 1'-acetoksikavikol acetata (ACA) tijekom inicijacije inhibira karcinogeneza koja je inducirana 4-nitrokinolin-1-oksidom (Ohnishi i sur., 1996), a topikalna primjena ove komponente dovest će do redukcije broja nastalih stanica tijekom procesa karcinogeneze (Murakami i sur., 1996).

Apoptoza je proces programirane stanične smrti odnosno poseban oblik smrti stanice kojim se održava ravnoteža između gubitka oštećenih i starih stanica i stvaranja novih stanica (Hall i sur., 1994). Apoptozu uzrokuju mnogi fiziološki procesi ili patološka stanja stanice zbog kojih stanice nisu više korisne ili postaju opasne. Bioaktivne komponente i ekstrakti galangala obilježeni su antitumorskim djelovanjem kroz svoju citotoksičnost koja se očituje procesima apoptoze (Baig i sur., 2016) koja je regulirana genima uključenim u progresiju staničnog ciklusa (Hanahan i Weinburg, 2011) i staničnog starenja. Stanično starenje je fiziološki proces koji je definiran kao prekid staničnog ciklusa te može dovesti do drugih fizioloških i patoloških procesa. Sukladno navedenom, galangal ima ulogu u rastu tumorskih stanica na način da inducira zaustavljanje staničnog ciklusa (inducira stanično starenje) u G1 fazi (Awang i sur., 2010) koja predstavlja početnu fazu u interfazi ciklusa u kojoj dolazi do rasta stanice, sinteze proteina i pripreme za umnažanje DNA i za diobu stanice. Budući da tretman sa samim ekstraktom galangala uzrokuje značajnu razinu staničnog starenja te zaustavlja ciklus upravo u G1 fazi, stanice koje su podlegle tom procesu gube mogućnost dijeljenja, ali su i dalje metabolički aktivne, održive te se mogu podvrgnuti apoptozi (Ahlina i sur., 2020). Ukoliko se isti ekstrakt koristi s kemoterapeutikom kao što je doksorubicin, djelovanje na zaustavljanje staničnog ciklusa još je jače izraženo. U razvijanju antitumorskih agensa, ROS predstavljaju kritičnu točku. Jako visoke koncentracije ROS-a, koje su nastale uslijed djelovanja kemoterapeutika (npr. doksorubicina i cisplatina) čija je uloga napadanje metabolizama ovih spojeva (Yang i sur., 2018) te inhibicija metaboličkih enzima, sudjeluju u inhibiciji rasta stanica tumora, ali neće imati iste učinke na zdrave stanice (Larasati i sur., 2018) jer su tumorske

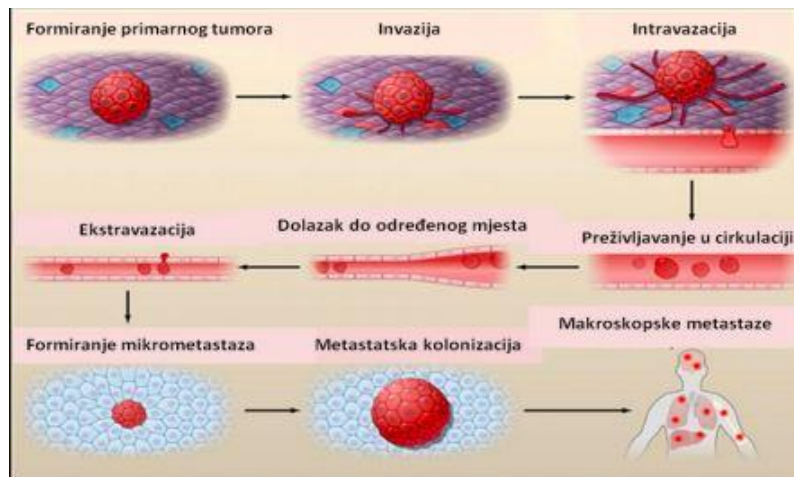
stanice osjetljivije na tako povećanu koncentraciju unutarstaničnog ROS-a od normalnih stanica (Zhong i sur., 2019). S druge strane, normalne stanice također podliježu djelovanju reaktivnih kisikovih vrsta koji uzrokuju oksidacijski stres te mogu poremetiti homeostazu stanice pritom ograničavajući staničnu replikaciju (Chandrasekaran i sur., 2017). Galangal štiti zdrave stanice jer smanjuje stanično starenje uvjetovano oksidacijskim stresom te tako održava normalnu staničnu replikaciju. Visoka koncentracija ROS-a prirodno je prisutna u većini tumorskih stanica gdje one, u takvoj koncentraciji, sudjeluju u rastu i razvoju tumora. Pojam „povećane“ koncentracije označava koncentraciju reaktivnih kisikovih vrsta koja premašuje određenu granicu nakon koje ROS sudjeluje u procesu apoptoze tumorskih stanica i staničnog starenja preko metaboličkog puta proteina p53 (Hanahan i Weinberg, 2011). Protein p53 u normalnim stanicama je inaktivan, ali ukoliko dođe do oštećenja DNA, p53 će biti glavni uzrok pokretanja apoptoze. Uslijed sposobnosti da zaustavi rast stanice ili pokrene apoptozu, p53 ima važnu ulogu u supresiji tumora. Zbog mogućih oštećenja DNA molekule u tumorskim stanicama, p53, kao odgovor na oštećenja, počinje se nakupljati i u tako velikim količinama zaustavlja stanični ciklus u G1 fazi kako bi potaknuo popravak oštećene DNA molekule, a ukoliko ne dođe do popravka, p53 pokreće apoptozu (Zhang i sur., 2011). Porastu koncentracije p53 znatno pomaže i tretman s galangalom. Apoptoza može biti posredovana putevima ovisnim o kaspazama i o mitohondriju. Koncentracija p53 usko je vezana za apoptozu uzorkovanu mitohondrijskim putem jer utječe na omjer proapoptotskih i antiapoptotskih proteina mitohondrija. Konkretno, Bax (eng. *Bcl-2-associated X protein*) je primjer proapoptotskog proteina odnosno proteina koji potiče apoptozu, dok je Bcl-2 (eng. *B cell lymphoma-2*) primjer antiapoptotskog proteina koji zaustavlja i inhibira apoptozu, a oba ova proteina pripadaju skupini Bcl-2 proteina (Adams i Cory, 1998). Porast omjera Bax/Bcl2 upućuje na disfunkciju mitohondrija, a upravo su galangal i njegove bioaktivne komponente odgovorne za povišenje koncentracije Bax proteina, koji rade na pokretanju programirane stanične smrti, a istovremeno uzorkuju smanjenje koncentracije Bcl-2 proteina. Između ostalog, spomenuti proteini reguliraju tip i broj ionskih kanala na unutrašnjoj mitohondrijskoj membrani što je bitno jer interakcijom antiapoptotskih i proapoptotskih proteina dolazi do stvaranja većih ionskih kanala što omogućava otpuštanje citokroma c iz mitohondrija u citosol (Kim i sur., 2005; Vaux, 2002). Citokrom c važan je za apoptozu koja je posredovana putem ovisnim o kaspazama. Otpušten iz mitohondrija, citokrom c veže se s medijatorima koji aktiviraju kaspazu-9 čime se pokreće kaskada drugih kaspaza odn. citoplazmatskih endoproteaza koje imaju ulogu u uništavanju genskog materijala stanice, formiranju apoptotskih tjelešca te cijepanju DNA čime posljedično uzrokuju apoptozu. Kaspaze možemo podijeliti na inicijatore (kaspaza-2,-8,-9,-10) te efektore (kaspaza-3,-6,-7) apoptoze. Apoptoza

ovisna o kaspazama može se odvijati ekstrinzičnim putem koji je posredovan receptorima ili intrinzičnim putem koji je posredovan spomenutim citokromom c iz mitohondrija. Intrinzični put aktivira se uslijed djelovanja unutarstaničnih signala, poput radijacije, viralne infekcije te manjka nutrijenata, koji uzorkuju otpuštanje citokroma c i posljedično aktivaciju kaspaze-9 i kaspaze-2 (Boatright i Salvesen, 2003). Ekstrinzični put podrazumijeva stvaranje signalnog kompleksa uslijed djelovanja izvanstaničnih signala, poput toksina, faktora rasta te citokina, čime se aktiviraju kaspaze-8 i -10 te induciraju smrt stanice. Galangal u ovom putu igra ulogu djelujući na ekspresiju prokaspaze-7 i pocijepane poli (ADP-riboza) polimeraze (eng. *poly (ADP-ribose) polymerase, PARP*). PARP je specifični supstrat kaspaza, a budući da gotovo sve kaspaze cijepaju PARP, smatra se da će cijepanje ovog proteina sigurno dovesti do apoptoze (Chaitanya i sur., 2010; Tait i sur., 2014). To dokazuje i povećanje koncentracije pocijepanog oblika PARP-a nakon tretmana s galangalom. Osim toga, tretman galangalom značajno smanjuje koncentraciju prokaspaze-7 koja se smatra prekursorom kaspaze-7. Smanjenje koncentracije upućuje na cijepanje prekursora koje se odvija pod djelovanjem drugih kaspaza i proteaza prilikom apoptoze (Boatright i Salvesen, 2003) iz čega se može zaključiti da galangal ima ulogu u poticanju apoptoze posredovane djelovanjem kaspaza.

ACA, kao važna bioaktivna komponenta galangala te supresor karcinogeneze, također uzrokuje apoptozu tumorskih stanica te brani njihovu proliferaciju (Mori i sur., 2001). Apoptoza inducirana 1'-acetoksikavikol acetatom odvija se različitim mehanizmima kao što je put posredovan mitohondrijskim oksidacijskim stresom te put ovisan o CD95 receptoru, koji se još naziva Fas ili antigen apoptoze 1 (Le Gallo i sur., 2017). Fas je molekula koja inducira apoptozu ako stvori vezu s Fas ligandom (Ito i sur., 2004). Ova bioaktivna komponenta sudjeluje i u odgađanju proliferacije tumorskih stanica kod npr. humanog mijeloma tako što inhibira translokaciju nuklearnog faktora kappa B (eng. *nuclear factor kappa B, NF-κB*) čime dolazi do apoptoze (Ito i sur., 2005). Osim translokacije NF-κB, ACA blokira i njegovu aktivaciju (Ichikawa i sur., 2005) čime se zaustavlja karcinogeneza npr. stanica kože. Osim spomenutog, ACA utječe na poliamine, koji su neophodni za proliferaciju stanica, tako što ometa djelovanje enzima koji sudjeluju u metabolizmu poliamina. Proliferacija se može inhibirati i uz tretman metanolnim ekstraktom galangala koji zaustavlja stanični ciklus (Chibazakura i sur., 2004) u S-fazi supresirajući ekspresiju regulatornih proteina koji su esencijalni za tu fazu.

Metastaza je proces u kojem tumorske stanice migriraju s mjesta primarnog nastanka tumora u okolna tkiva odnosno druge dijelove tijela, a uključuje kompleksne korake kao što su invazija, intravazacija, stanična migracija, ekstravazacija i metastatska kolonizacija (Slika 6). Jedan od bitnijih koraka ovog procesa je stanična migracija koju može uzrokovati mnogo

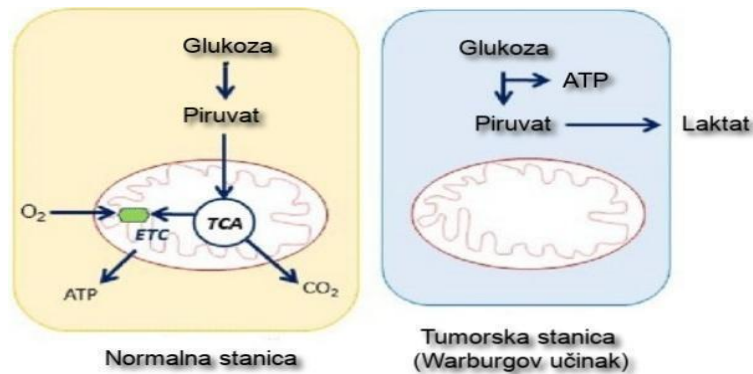
čimbenika, ali često se kao glavni pokretač migracije spominje oksidacijski stres (Hanahan i Weinberg, 2011). Kako bi moglo doći do migracije, stvaraju se specifične lamelipodije koje omogućuju pokretljivost stanica (Machesky, 2008). Stanična migracija je kritičan korak metastaze jer sudjeluje u formiranju i širenju tumora na okolna tkiva (Polacheck i sur., 2013), a pokazalo se kako upravo kombinacija Dox-a i ekstrakta galangala može inhibirati staničnu migraciju i na taj način zaustaviti metastaziranje tumora. Osim inhibicije stanične migracije, bioaktivnoj komponenti galanginu pripisuje se antimetastatičko djelovanje zbog inhibiranja ekspresije metaloproteaza MMP (metaloproteinaza matriksa) i TIMP (tkivnih inhibitora metaloproteinaza) (Chien i sur., 2015). MMP i TIMP su ključni u regulaciji tumorske progresije, invazije i općenito u procesu metastaze (Park i sur., 2015), a u stanicama tumora se nalaze u visokim koncentracijama.



Slika 6. Koraci u procesu metastaziranja tumorskih stanica (Valastyan and Weinberg, 2011)

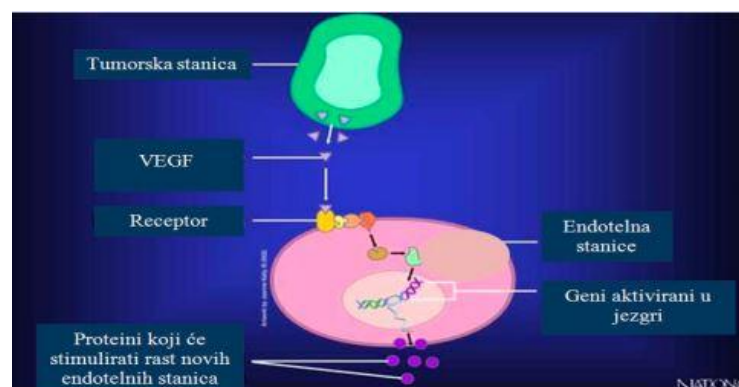
Za metastazirane stanice tumora poznat je fenomen Warburgovog učinka (Slika 7) po kojem tumorske stanice provode parcijalnu glikolizu u kojoj se glukoza metabolizira u nedostatku kisika te se stvara mliječna kiselina odnosno laktat (Han i sur., 2013). Zbog nedostatka kisika, dolazi do značajnog porasta koncentracije reaktivnih kisikovih vrsta te stanja oksidacijskog stresa. U takvim uvjetima, kod visoke koncentracije ROS-a, tumorske stanice proizvode više enzima koji sudjeluju u metabolizmu ROS-a kako bi se smanjilo štetno djelovanje na stanice, te izbjeglo zaustavljanje staničnog ciklusa (Sullivan i Chandel, 2014). Kod normalnih stanica, čijim se oksidativnim metabolizmom stvaraju niske koncentracije reaktivnih kisikovih vrsta, Warburgov učinak nije zabilježen (Ray i sur., 2012). Zbog svoje selektivnosti, galangal će povećati koncentraciju ROS-a u stanicama tumora ometajući rad enzima glutation S-transferaze (eng. *glutathione S-transferase, GST*) i citokroma P450 (eng.

cytochrome P450, CYP) (Bezerra i sur., 2017) koji igraju značajnu ulogu u metabolizmu tumorskih, ali ne i normalnih stanica.



Slika 7. Normalna i tumorska stanica s obzirom na Warburgov učinak (Kim, 2018)

Posljednji korak koji je jako bitan za preživljavanje i rast tumora je angiogeneza. Angiogeneza ili neovaskularizacija je proces formiranja krvnih žila kod odraslih. Kako tumor raste, njegove unutarnje stanice ostaju bez hranjivih tvari pa se potiče angiogeneza kako bi se novim krvnim žilama vršio transport nutrijenata. Krvne žile koje nastaju procesom angiogeneze su strukturno drugačije, a još ih karakterizira propustljivost i savitljivost. Angiogeneza započinje vezanjem signalne molekule tumorskih stanica za receptore endotelne stanice, od kojih je najvažniji vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *vascular endothelial growth factor, VEGF*). VEGF potiče proizvodnju MMP-a koje razgrađuju izvanstanični matriks i tako olakšavaju migraciju endotelne stanice (Huaug, 2018) što rezultira formiranjem propusnih i nasumično povezanih krvnih žila (Slika 8). Galangal ima utjecaj i na sam proces angiogeneze jer, zahvaljujući svojoj bioaktivnoj komponenti ACA, sudjeluje u inhibiciji procesa induciranih VEGF-om kao što su stanična migracija, proliferacija, adhezija te tubulogeneza (Pang i sur., 2011).



Slika 8. Proces angiogeneze (National Cancer Institute, www.cancer.gov)

2.3.2. Protuupalno djelovanje

Upala je proces odnosno odgovor na štetne podražaje vaskularnog tkiva kao što su patogeni, iritansi ili oštećenja stanice. Upala se ne smatra opasnom pojavom jer predstavlja zaštitini odgovor organizma koji nastoji ukloniti štetne utjecaje te potaknuti proces oporavka stanica. Kronična upala se, s druge strane, smatra opasnom jer može dovesti do različitih stanja kao što su groznica, ateroskleroza, reumatoidni artritis, rak, osteoporozna i slično. Iako su na tržištu dostupni mnogi nesteroidni i steroidni lijekovi koji kontroliraju ili supresiraju upalu, sve se više traga za prirodnim lijekovima na biljnoj bazi zbog mnogih nuspojava sintetskih lijekova poput hipertenzije (Ong i sur., 2007), smanjene funkcije bubrega (Harirforoosh i Jamali, 2009) i jetre (Lacroix, 2004) te ulceracije gornjeg gastrointestinalnog trakta (Drini, 2017). Ono što karakterizira ove lijekove, bili prirodni ili sintetski, je prevencija denaturacije proteina (Chandra i sur., 2012) te inhibicija djelovanja enzima ksantin oksidaze. Koncentracija ovog enzima se povećava uslijed različitih patoloških stanja poput hepatitisa, upale, ishemijskog srca te starenja (Berry i Hare, 2004). Galangal, koji posjeduje protuupalno i analgetičko djelovanje, se koristi u tretmanu reumatskih stanja, upalnih poremećaja imunološkog sustava, artritisa, ali i kao čimbenik koji značajno reducira simptome osteoporoze odnosno gubitka koštanog tkiva (Chudiwal i sur., 2010). Galangal ovakvo djelovanje može zahvaliti bioaktivnim komponentama ACA, hidrosikavikol acetatu (HCA) te galanginu. Tretman s ekstraktom galangala inhibira otpuštanje proupalnih medijatora poput interleukina-6 (eng. *interleukin 6, IL-6*), faktora tumorske nekroze alfa (eng. *tumor necrosis factor alpha, TNF alfa*), interleukina-1 β (eng. *interleukin-1 beta, IL-1 β*) i reaktivnih kisikovih vrsta (eng. *reactive oxygen species, ROS*), a stimulira otpuštanje antiupalnih medijatora kao što je interleukin-10 (eng. *interleukin-10, IL-10*) (George i sur., 2021). Uz to, sudjeluje u inhibiciji aktivnosti ključnih enzima upale te blokira aktivaciju TLR4 puta (eng. *Toll-like receptor 4 pathway*) koji je induciran lipopolisaharidima (LPS). Receptori slični Toll-like receptoru (TLR) su jedni od važnijih receptora koji prepoznaju komponente bakterijske stanične stijenke, a za TLR4 receptore je specifična sposobnost prepoznavanja gram-negativnih bakterija kod kojih su najzastupljenije komponente stanične stijenke lipopolisaharidi. Lipopolisaharidi igraju važnu ulogu u stimulaciji otpuštanja interleukina-8 (eng. *interleukin-8, IL-8*) i drugih upalnih citokina koji posljedično sudjeluju u razvoju akutne upale (Sweet i Hume, 1996). Osim spomenutog, protuupalno djelovanje galangala objašnjava se inhibicijom produkcije dušikovog oksida što zaustavlja put ovisan o nuklearnom faktoru kappa B (eng. *nuclear factor kappa B, NF- κ B*) (Jeong i sur., 2008). Fitokemikalijama prisutnim u sastavu galangala se pripisuje sposobnost smanjenja inducirane ekspresije gena čime se otvara put za protuupalno djelovanje galangala (Gopi i sur., 2021).

Bioaktivna komponenta galangala, galangin, inhibira enzime koji pripadaju skupini ciklooksigenaza uslijed čega dolazi do inhibicije agregacije trombocita što sve rezultira snažnim protuupalnim učinkom ove biljke (Evans, 2002). Zbog sinergije antioksidacijskog i antiupalnog djelovanja, galangal može ukloniti slobodne radikale, inhibirati aktivnost ksantin oksidaze i denaturaciju proteina, te na taj način sudjelovati u smanjenju rizika od upalnih stanja.

2.3.3. Učinak protiv pretilosti

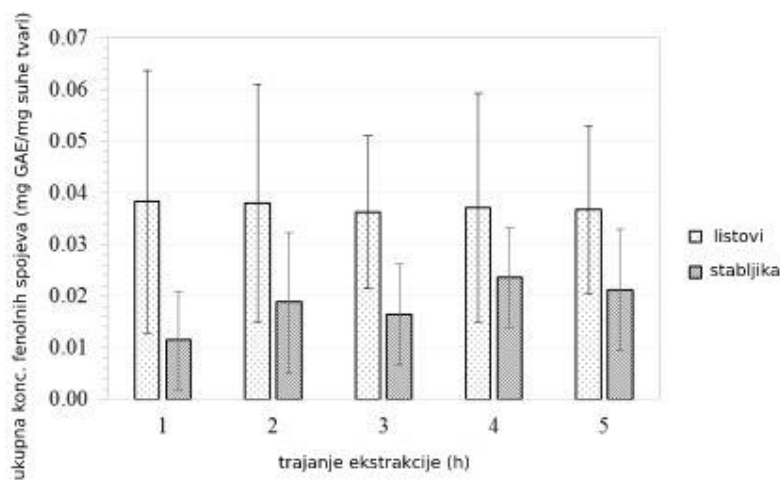
Pretilost je kompleksna bolest koja može nastati uslijed mnogo čimbenika, a najčešći faktori razvoja su genska predispozicija, nekvalitetne prehrambene navike i način života te okolišni čimbenici. Sve je češći naglasak na važnosti prevencije i liječenja pretilosti zbog mnogih komplikacija koje mogu nastati poput kardiovaskularnih bolesti, dislipidemije, šećerne bolesti tipa II, raka i slično (Mokdad i sur., 2003). Lijekovi, koji mogu utjecati na smanjenje apetita, apsorpciju masti te samu oksidaciju masti se izbjegavaju zbog nuspojava i slabe djelotvornosti pa se danas naglasak stavlja na prirodne komponente koje imaju pozitivne učinke na pretilost. Galangal je bogat prirodnim komponentama koje mogu smanjiti porast na tjelesnoj masi i poboljšati lipidni profil (Bukvicki i sur., 2018) te se zbog toga ova biljka smatra potencijalnim tretmanom kod pretilosti. Tako se ACA smatra agonistom ankirinskog receptora prolaznog potencijala (eng. *transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1*) (Narukawa i sur., 2010). Drugim riječima, ACA će svojim vezanjem aktivirati receptor te na taj način potaknuti redukciju visceralnog masnog tkiva i tako manifestirati svoje djelovanje protiv pretilosti (Lieder i sur., 2017). Osim toga, ACA inhibira lipidnu akumulaciju u staniци na način da smanjuje aktivnost transkripcijskih faktora poput peroksisomskim proliferatorom aktiviranog receptora gama (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ*) i CCAAT/pojačivač vezujućeg proteina alfa (eng. *CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α*) (Ohnishi i sur., 1996), koji se smatraju ključnim regulatorima u procesu adipogeneze. Aktivacija AMP-aktivirane proteinske kinaze je glavni mehanizam kojem ACA može zahvaliti ovakve učinke u slučaju pretilosti (Xie i sur., 2018). *Alpinia officinarum* značajno smanjuje koncentraciju serumskog inzulina i leptina, kao glavnih pokazatelja porasta adipoznog tkiva, te tako poboljšava osjetljivost na inzulin i leptin (Jung i sur., 2012), koja je kod pretilih osoba smanjenja. Ekstrakt galangala prevenira pretilost na način da supresira adipogene i lipogene gene, inhibira akumulaciju masti pa samim time i porast masnog tkiva, posebice bijelog masnog tkiva (Jung i sur., 2012). Zbog sposobnosti da reducira akumulaciju masti u jetri, galangal će prevenirati porast jetrene mase (Jung i sur., 2012) te će smanjiti rizik od masne jetre. Etanolni ekstrakt ove biljke značajno

manjuje i samu ekspresiju već spomenutih transkripcijskih faktora (PPAR γ i C/EBP α) u jetri i adipoznom tkivu, ali uz to, smanjuje ekspresiju sintaze masnih kiselina, kao ključnog enzimskog kompleksa u biosintezi masnih kiselina. Također, etanolni ekstrakt supresira aktivnost proteina 1 koji veže regulatorni element za sterole (eng. *sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1*) odn. ključnog proteina koji regulira gene neophodne za proces adipogeneze (Lay i sur., 2002). Jedna od čestih komplikacija pretilosti je dislipidemija koja značajno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti. Tretman kombiniran ekstraktima galangala i indijskog ogrozda smanjuje koncentraciju cirkulirajućih lipoproteina male gustoće (eng. *low-density lipoprotein, LDL*) tako što povećava koncentraciju receptora za LDL koji ga vežu (Tirawanchai i sur., 2019).

2.3.4. Antioksidacijsko djelovanje

Antioksidansi su molekule koje mogu spriječiti ili inhibirati oksidaciju tvari. Važan su dio prehrane jer štite stanice od oksidacijskog djelovanja slobodnih radikala čime smanjuju rizik od degenerativnih oboljenja (Kinsella i sur., 1993). Antioksidansi mogu zaštititi organizam na nekoliko načina od kojih su najbitniji inhibicija stvaranja slobodnih radikala, uništavanje istih, supresija lančane reakcije koja je specifična za slobodne radikale (Chansrinyom i sur., 2018), te popravak oštećenja nastalih uslijed djelovanja slobodnih radikala. Ovakvo djelovanje antioksidansa značajno utječe i na inhibiciju lipidne oksidacije, upale te na smanjenje rizika od šećerne bolesti (Prathapan et al., 2012). Kao i sve prirodno, antioksidansi dobiveni prirodnim putem danas su u središtu pozornosti zbog potencijalnog terapijskog učinka, ali i zbog nutritivne vrijednosti namirnica koje ih sadrže poput voća, povrća, cimeta, kadulje i sličnog. Biljni antioksidansi uključuju vitamine, fenolne spojeve (flavonoide i fenolne kiseline) te hlapljive spojeve (Carrubba i Calabrese, 1998). Fenolni spojevi najznačajniji su od spomenutih jer sudjeluju u sparivanju elektrona slobodnih radikala, inhibiciji oksidaza te aktivaciji antioksidacijskih enzima. Sposobnost da djeluju kao antioksidansi, fenolni spojevi mogu zahvaliti redoks potencijalu koji im omogućuje da djeluju kao reducensi, donori vodika te da sudjeluju u zaustavljanju reakcija kojima nastaje singletni kisik (Rice-Evans i sur., 1995). Njihova antioksidacijska moć ovisi o kemijskoj strukturi spoja odnosno rasporedu određenih funkcijskih skupina poput odnosa broja i položaja hidroksilnih i karboksilnih skupina. Iako fenolni spojevi nisu jedini kojima se pripisuju antioksidacijska svojstva, najčešće se antioksidacijski kapacitet uspoređuje s ukupnom koncentracijom fenolnih spojeva u biljci (Mahae i Chaiseri, 2009). Kako bi se utvrdilo koji dio biljke galangala ima veću koncentraciju

fenolnih spojeva pa samim time i antioksidacijski kapacitet, provodi se maceracija odn. tip ekstrakcije aktivnih tvari iz usitnjenih dijelova biljke. Ukupna koncentracija fenolnih spojeva proporcionalno raste s vremenom maceracije sve dok se ne postigne točka zasićenja (Sasmito i sur., 2014). Osim postizanja točke zasićenja, treba voditi računa da se maceracija ne provodi predugo kako ne bi došlo do uništavanja fenolnih spojeva uslijed oksidacije. Listovi galangala, u usporedbi sa stabljikom, imaju veću koncentraciju fenolnih spojeva (Slika 9) bez obzira na trajanje maceracije (Nadzir i sur., 2019). Samim time, listovi će imati jaču antioksidacijsku aktivnost nego stabljika.



Slika 9: Utjecaj trajanja maceracije (ekstrakcije) na fenolni sastav lista i stabljike galangala (Nadzir i sur., 2019).

Listovi galangala se gotovo uvijek upotrebljavaju sušeni što predstavlja problem s obzirom na antioksidacijsku aktivnost jer se procesom sušenja listova ta aktivnost značajno smanjuje (Chan i sur., 2011). Iz tog razloga se često upotrebljava esencijalno ulje galangala, vodeni ili etanolni ekstrakt. Uspoređujući ta tri izvora fenolnih spojeva odnosno antioksidansa, pokazano je da etanolni ekstrakt galangala ima najveću koncentraciju fenolnih spojeva (Tablica 1) pa tako i najjaču antioksidacijsku aktivnost uslijed izražene sposobnosti eliminacije slobodnih radikala (Mahae i Chaiser, 2009).

Uzorak	Koncentracija ukupnih fenola (mg GAE/g ekstrakta)
Vodeni ekstrakt galangala	8.25 ± 0.78
Etanolni ekstrakt galangala	31.49 ± 4.09
Esencijalno ulje galangala	5.01 ± 0.14

Tablica 1: Ukupna koncentracija fenolnih spojeva u vodenom ekstraktu, etanolnom ekstraktu te esencijalnom ulju galangala (Mahae i Chaiseri, 2009).

Osim toga, esencijalno ulje galangala ima jak miris zbog čega je njegova upotreba u pripremi jela ograničena. Konkretno, izražena antioksidacijska aktivnost etanolnog ekstrakta rezultat je i fenolnih kiselina i 1'-acetoksikavikol acetata. ACA je bioaktivna komponenta koja ima jače antioksidacijsko djelovanje nego α -tokoferol, a jednako djelovanje kao i butilirani hidroksitoluen (BHT) (Kubota i sur., 2001). ACA svojim antioksidacijskim djelovanjem može pomoći i u smanjenju oksidacijskog stresa kod bolesti poput raka jer stimulira apoptozu stanica te uz pomoćne T stanice ($CD4^+$ T stanice) smanjuje stvaranje citokina (Min i sur., 2009). Fenolni spojevi podanka galangala poput kamfora, kamferola, kamferida, pinena pokazuju svoju antioksidacijsku aktivnost eliminacijom superoksidnog aniona te kelacijom Fe^{2+} , a isto djelovanje ima i već spomenuti etanolni ekstrakt galangala (Juntachote i Berghofer, 2005).

2.3.5. Antidijabetičko djelovanje

Šećerna bolest odnosno dijabetes je bolest kod koje je koncentracija glukoze u krvi previsoka. Do ovakvog stanja može doći ukoliko β -stanice Langerhansovih otočica uopće ne proizvode ili ne proizvode dovoljno inzulina, hormona koji prenosi glukozu iz krvi do stanica kako bi stanice dobile energiju. Mnogo je tipova, ali se najčešće govori o šećernoj bolesti tipa 1 i tipa 2. Tip 1 je uzrokovan autoimunom reakcijom gdje imunološki sustav razara β -stanice gušterače jer ih ne prepoznaje kao vlastite. Tip 2 je češći oblik, a javlja se zbog neadekvatne proizvodnje inzulina ili nemogućnosti da stanice reagiraju na inzulin jer su njihovi receptori neosjetljivi. Kod liječenja šećerne bolesti koriste se inzulin i oralni hipoglikemici koji pomažu u snižavanju koncentracije glukoze u krvi, ali izazivaju i određene nuspojave poput hipoglikemije, porasta tjelesne mase, laktacidoze te bubrenih i jetrenih oštećenja (Tripathi, 2003). Uspoređujući različite oblike tretmana s galangalom, pokazalo se da najveću efikasnost u

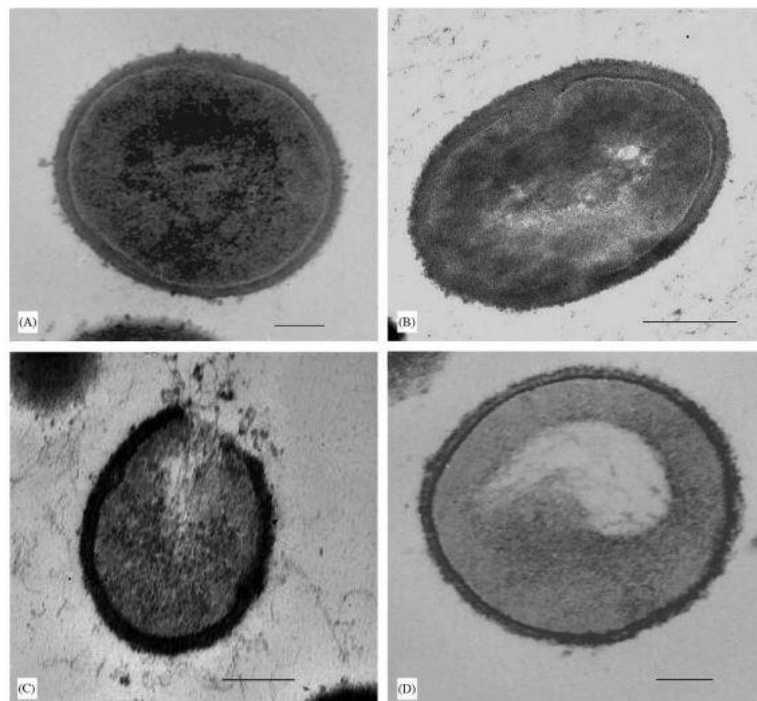
smanjenju koncentracije glukoze u krvi ima podanak galangala i njegov etanolni ekstrakt. Podanak galangala je, prema nutritivnom sastavu, siromašan mastima, bogat ugljikohidratima te obiluje prehrambenim vlaknima. Prehrambena vlakna dijele se na topiva i netopiva (Somey i sur., 2001), koja se razlikuju s obzirom na fiziološke učinke. Netopiva vlakna pomažu u gastrointestinalnoj regulaciji te apsorpciji vode, dok topiva vlakna sudjeluju u smanjenju koncentracije kolesterola u krvi i intestinalne apsorpcije glukoze (Somey i sur., 2001). Osim što smanjuje koncentraciju glukoze u krvi, galangal ima ulogu u redukciji povišene tjelesne mase, urinarne koncentracije albumina te koncentracije glikiranog hemoglobina. Glikirani hemoglobin (HbA1C) je hemoglobin na kojeg se veže glukoza, koja se u krvi nalazi u suvišku. HbA1C predstavlja parametar koji se uzima u obzir kod dijagnostike šećerne bolesti, a uredne vrijednosti glikiranog hemoglobina ujedno predstavljaju dugotrajnu kontrolu nad dijabetesom (Viswanathan i sur., 2009). Zbog mogućih renalnih oštećenja koje nastaju kao posljedica šećerne bolesti, galangal štiti bubrege smanjujući koncentraciju malondialdehida (MDA) (Kaushik i sur., 2013) koji u organizmu nastaje tijekom lipidne peroksidacije i pogoduje stvaranju toksičnog stresa stanice. Galangal ima ulogu i u samoj prevenciji renalnog oštećenja kod šećerne bolesti jer inhibira nastanak histoloških promjena na bubrezima poput oštećenja stanične stijenke, otečenosti bubrega i deformacije citoplazme. Također, povećava koncentraciju glutaciona (GSH), antioksidansa koji se nalazi u biljkama i koji štiti od oštećenja uzrokovanih hidroperoksidima tijekom normalnog metabolizma (Perricone i sur., 2009). Uz to, smanjuje koncentracije serumskog kolesterola, lipoproteina male gustoće (eng. *low-density lipoprotein, LDL*) i ukupnih triglicerida te povećava koncentraciju lipoproteina velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein, HDL*) (Kaushik i sur., 2013). Potencijal galangala da poboljša lipidni profil može pomoći u prevenciji različitih komplikacija dijabetesa (Sivajyothi i sur., 2008). Primjera radi, uloga LDL-a u transportu kolesterola iz jetre u periferna tkiva je ključan faktor za proces aterogeneze, preduvjeta za razvoj ateroskleroze. Kako galangal smanjuje koncentraciju LDL-a, tako istovremeno prevenira i razvoj kardiovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. Budući da do povećane koncentracije glukoze u krvi dolazi uslijed reducirane sekrecije inzulina ili inzulinskog manjka, galangal djeluje na poremećeni metabolizam inzulina (Kaushik i sur., 2013) te sudjeluje ili u regeneraciji ili u zaštiti preostalih zdravih β -stanica (Verma i sur., 2015). Hipoglikemijski potencijal galangala očituje se kroz značajno poboljšanje koncentracije glukoze, zaštitnu ulogu Langerhansovih otočića gušterače te poboljšanje parametra poput lipidnog profila i tjelesne mase.

2.3.6. Antimikrobno djelovanje

Antimikrobno djelovanje je djelovanje aktivnih komponenata koje imaju sposobnost inhibirati rast bakterija, prevenirati formiranje mikrobnih kolonija, a mogu čak i uništiti određene mikroorganizme. Takva aktivnost rezultira smanjenim rizikom od razvoja bolesti koje uzrokuju mikrobi. Antimikrobno djelovanje obuhvaća antifungalno, antibakterijsko te antivirusno djelovanje. Danas se tvari iz biljaka koje imaju antimikrobna svojstva sve više traže zbog njihove upotrebe u konzerviranju hrane jer predstavljaju prirodne konzervanse koji su sigurni za konzumaciju, poboljšavaju kvalitetu proizvode te mu produljuju rok trajanja inhibirajući pritom degradaciju hranjivih tvari i rast mikrobnih stanica. Prirodni prezervativi su tvari koje štite hranu od razmnožavanja bakterija koje sudjeluju u procesu kvarenja hrane što posljedično može dovesti i do trovanja hranom, a najčešće se u te svrhe koriste začini i biljna esencijalna ulja (Juneja i sur., 2012). Upotreba prirodnih prezervativa pomaže u smanjenju potrebe za upotrebom antibiotika što može riješiti problem razvoja rezistencije na antibiotike (Tenover, 2006). Podanak galangala često se koristi kao začim odnosno dodatak jelima uslijed karakterističnog oštrog mirisa kojeg posjeduje, ali zbog jačeg antimikrobnog djelovanja, naglasak se stavlja na esencijalno ulje svježeg i sušenog podanka galangala koji ima antibakterijsku i antifungalnu aktivnost te inhibitorno djeluje na kvasce i parazite (Thuy Quynh i Duszkiwicz Reinhard, 2004). Tako jedan od monoterpena esencijalnog ulja svježeg podanka, terpinen-4-ol, ima antimikrobni utjecaj na *Trichophyton mentagrophytes* (Janssen i Scheffer, 1985). Ostale komponente esencijalnog ulja također pripadaju skupini terpena kao što su β -bisabolen, β -farnezen i seskvifelandren (Burt, 2004). Osim esencijalnog ulja, ekstrakt na bazi etera ima jako antimikrobno djelovanje protiv *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella pneumonia* (Elsamma i sur., 1996) zbog 1,8-cineola i α -bisabolena koje sadrži u svom sastavu (Tachakittirungrod i Chowwanapoonpohn, 2007). Što se tiče antifungalne aktivnosti, najjače djelovanje ima etanolni ekstrakt i to protiv *Aspergillus niger*, *Rhizopus stolonifer* i *Trichophyton longifusus* (Chudiwal i sur., 2010). Valja spomenuti i kloroformni ekstrakt galangala koji je djelotvoran u borbi protiv *Mycobacterium tuberculosis* (Phongpaichit i sur., 2006). ACA, kao glavni bioaktivni spoj galangala, posjeduje antiplazmidnu aktivnost kod bakterija rezistentnih na lijekove (Latha i sur., 2009) i antibakterijsku aktivnost kod anaerobnih bakterija (Niyomkam i sur., 2010). ACA je prema kemijskom sastavu ester octene kiseline (Freese i sur., 1973), a octena kiselina, kao i ostale organske kiseline, uzrokuje denaturaciju proteina u stanicama te neutralizaciju membranskog gradijenta (Huang i sur., 1986) jer je njihovo djelovanje povezano s gradijentom pH vrijednosti. Hidrolizom estera nastaje polifenolna komponenta i octena kiselina čiji nedisocirani oblik može penetrirati kroz lipidni dvosloj stanične membrane bakterija

i kvasaca te u citoplazmu otpustiti protone zbog odgovarajuće pH vrijednost u unutrašnjosti stanice (pH vrijednost viša je u unutrašnjosti nego izvan stanice) (Davidson, 2001). Kada velika koncentracija nedisociranog oblika kiseline penetrira u stanicu dolazi do nakupljanja protona koji povećavaju kiselost citoplazme i na taj način potiču denaturaciju unutarstaničnih proteina (Marshall i sur., 2000).

Staphylococcus aureus je nesporogena gram-pozitivna bakterija koja je osjetljiva na djelovanje etanolnog ekstrakta galangala. Etanolni ekstrakt galangala u sastavu sadrži 1,8-cineol koji je zbog etilnog i eterskog dijela odgovoran za antibakterijske učinke (Gachkar i sur., 2007). Ovaj će ekstrakt inhibirati rast *S. aureus* denaturirajući unutarstanične proteine i uzrokujući oštećenja stanične membrane (Oonmetta-aree i sur., 2006). Uslijed tretmana s etanolnim ekstraktom dolazi do citoloških promjena bakterijske stanice (Slika 10) poput izmjena u integritetu stanične membrane koje posljedično dovode do otpuštanja staničnog sadržaja (nukleinskih kiselina, proteina, ribosoma) u citoplazmu (Slika 10C). Taj se otpušteni sadržaj koagulira i objedinjuje na mjestu u neposrednoj blizini stanične membrane (Slika 10D) iz čega se može zaključiti da galangal djeluje na integritet membrane, staničnu osmolarnost, koagulaciju staničnih elemenata te na ribosome. Ekstrakt ima bakteriostatsko djelovanje pri koncentraciji od 0,325 mg/ml, a bakteriocidno djelovanje pri 1,3 mg/ml.



Slika 10: Citološke promjene stanica *S. aureus*. (A) *S. aureus* nakon etanolnog tretmana – nema promjena; (B) *S. aureus* nakon tretmana destiliranom vodom – nema promjena; (C, D) *S. aureus* nakon tretmana etanolnim ekstraktom galangala. (Oonmetta-aree i sur., 2006).

Etanolni ekstrakt galangala ovako utječe na gram-pozitivne bakterije, ali ne može inhibirati rast gram-negativnih bakterija poput *E. Coli*. Gram-negativne bakterije imaju membranu od lipopolisaharidnog sloja koji brani difuziju hidrofobnih tvari pa je zbog toga onemogućena penetracija komponenata galangala (Burt, 2004).

Uz bakterije, uzročnici brojnih infekcija su i virusi. Jedna od čestih bolesti uzrokovana virusom je AIDS. Sindrom stečenog gubitka imuniteta, kojeg uzrokuje virus humane imunodeficijencije (HIV), predstavlja globalni problem koji je karakteriziran nesposobnošću imunološkog sustava da se brani od raznih popratnih infekcija. Današnji tretman AIDS-a uključuje visokoaktivnu antiretrovirusnu terapiju i upotrebu tvari koje utječu na ulazak virusa u stanice te na enzimsku aktivnost transkriptaza i proteaza (Pani i sur., 2002). Takav tretman ima svoje prednosti, ali i mane zbog kojih se sve više istražuju prirodne komponente koje mogu pomoći u tretiranju AIDS-a. Jedna od takvih je i ACA koja inhibira transport regulatora virusne proteinske ekspresije (eng. *regulator of virion expression, Rev*). Rev protein je esencijalni regulatorni protein koji veže virusnu mRNA i ima ulogu u posredovanju njenog transporta iz jezgre u citoplazmu gdje dolazi do translacije i stvaranja virusnih proteina. Osim toga, Rev protein je nužan jer stimulira transkripciju provirusne DNA u RNA te potiče elongaciju RNA. Zato je translokacija odnosno transport Rev proteina ključan za funkciju virusa te njegovu replikaciju (Kalland i sur., 1994). Tretman s 1'-acetoksikavikol acetatom će inhibirati više od 80% replikacije ovog virusa (Ye i Li, 2006) zbog čega se vjeruje da njegovo djelovanje može učiniti razliku kod infekcije uzorkovane HIV-om.

3. ZAKLJUČAK

S porastom učestalosti različitih kroničnih bolesti i zdravstvenih komplikacija, sve se više traga za novim rješenjima zbog čega se hrana stavlja u središte pozornosti. Iako hrana ne može zamijeniti lijek, kako mnogi smatraju, može pomoći u prevenciji i smanjenju rizika od pojave određenih bolesti. Zbog te činjenice, pravilna prehrana i djelovanje prirodnih komponenata hrane predmet su mnogih istraživanja. Pravilna prehrana podrazumijeva raznolikost, ravnotežu i umjerenost, a kako bi se postigla preporuča se konzumacija namirnica koje imaju visoku nutritivnu vrijednost poput voća i povrća te žitarica. Također ne valja zaboraviti i začine, snažne sastojke koji se koriste kao dodatak namirnicama ili jelima. Začini poboljšavaju okus određenih jela pa zbog boljih organoleptičkih svojstava povećavaju i konzumaciju tih namirnica što je poželjno ukoliko se radi o kvalitetnim namirnicama. Uz to, začini se najčešće dobivaju od dijelova biljaka zbog čega su bogati i različitim funkcionalnim komponentama koje imaju i biološku aktivnost.

Galangal je jedna od biljaka čiji se dijelovi najčešće koriste u kulinarstvu, ali se osim toga istražuju i komponente ove biljke kojima se pripisuju različite aktivnosti poput antitumorskog, antidijabetičkog, protuupalnog te antimikrobnog djelovanja. Kao što je već spomenuto, hrana ne može zamijeniti lijek, ali može poboljšati njegovo djelovanje te se iz tog razloga istražuje i sinergija lijekova i određenih namirnica. Kao što je poznato, mnogi lijekovi, a posebno kemoterapeutici, u određenoj mjeri mogu oštetiti i zdrave stanice. No, pokazano je da galangal može pomoći u smanjenju tih štetnih učinaka i tako zaštititi zdrave stanice. Dakle, odgovor na pitanje mogu li prirodni lijekovi zamijeniti sintetske je još nepoznat, ali ono što je sigurno je da potpomažu njihovo djelovanje povećanjem eliminacije tumorskih ili stranih, a zaštitom zdravih stanica. Jako je važna uloga galangala u slučaju pretilosti jer je pretilost bolest koju prate brojne komplikacije poput tumora, šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti te raznih upala. Učinak na pretilost očituje se u poboljšanju lipidnog profila, smanjenju apetita te redukciji tjelesne mase što sve može pomoći u smanjenju rizika od navedenih komplikacija. Iako galangal svojim utjecajem na pretilost može spriječiti same komplikacije, na ta zdravstvena stanja (šećerna bolest, rak i upale) djeluje i drugim mehanizmima koji su opisani u radu.

Budući da se radi o još nepoznatoj biljci na našim područjima, a neizostavnoj u tradicionalnoj medicini na istoku, potrebno je još više istraživanja i pobuđivanja svijesti kod opće populacije o snažnim svojstvima galangala te općenito o uporabi galangala u svakodnevnom životu.

4. POPIS LITERATURE

- Achuthan C. R., Padikkala J. (1997) Hypolipidemic effect of *Alpinia galanga* (rasna) and *Kaempferia galanga* (kachoori). *Indian Journal of Clinical Biochemistry* **12**: 55–58.
- Adams J., Cory S. (1998) The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* **281**: 1322-1326.
- Ahlina F. N., Nugraheni N., Salsabila I. A., Haryanti S., Da'i M., Meiyanto E. (2020) Revealing the Reversal Effect of Galangal (*Alpinia galanga* L.) Extract Against Oxidative Stress in Metastatic Breast Cancer Cells and Normal Fibroblast Cells Intended as a Co-Chemotherapeutic and Anti-Ageing Agent. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **21**: 107-117.
- Arambewela L., Wijesinghe A. (2006) Sri Lankan medicinal plant monograph and analysis: *Alpinia galanga*, 10. izd., Industrial Technology Institute and National Science Foundation. str. 21.
- Awang K., Azmi M. N., Aun L. I. L., Aziz A. N., Ibrahim H., Nagoor N.H. (2010) The apoptotic effect of 1'S-1'-Acetoxychavicol Acetate from *Alpinia Conchigera* on human cancer cells. *Molecules* **15**: 8048–8059.
- Baig S., Seevasant I., Mohamad J., Mukheem A., Huri H. Z., Kamarul T. (2016) Potential of apoptotic pathway-targeted cancer therapeutic research: Where do we stand? *Cell Death and Disease* **7**: 1-11.
- Baradway R. G., Rao M. V., Senthil Kumar T. (2017) Novel purification of 1'-S-1'-Acetoxychavicol acetate from *Alpinia galanga* and its cytotoxic plus antiproliferative activity in colorectal adenocarcinoma cell line SW480. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **91**: 485-493.
- Bathe U., Tissier A. (2019) Cytochrome P450 enzymes: A driving force of plant diterpene diversity. *Phytochemistry* **161**: 149-162.
- Bezerra D. P., Militão G. C. G., de Moraes M. C., de Sousa D. P. (2017) The dual antioxidant/prooxidant effect of eugenol and its action in cancer development and treatment. *Nutrients* **9**: 1-15.
- Boatright K. M., Salvesen G. S. (2003) Mechanisms of caspase activation. *Current Opinion in Cell Biology* **15**: 725-731.
- Bukvicki D., Gottardi D., Prasad S., Novakovic M., Marin P., Ak T. (2018) The healing effects of spices in chronic diseases. *Current Medicinal Chemistry* **27**: 4401-4420.
- Burt S. (2004) Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International Journal of Food Microbiology* **94**: 223–253.
- Carrubba A., Calabrese I. (1998) Antioxidant compound in some herbaceous aromatic plants. *Acta Horticulturae* **457**: 85-93.
- Chaitanya G. V., Steven A. J., Babu P. P. (2010) PARP-1 Cleavage Fragments: Signatures of Cell-death Proteases in Neurodegeneration. *Cell Commun Signal* **8**: 1-11.

- Chan E. W., Ng V. P., Tan V. V., Low, Y. Y. (2011) Antioxidant and antibacterial properties of *Alpinia galanga*, *Curcuma longa*, and *Etilingera elatior* (Zingiberaceae). *Pharmacognosy Journal* **3**: 54-61.
- Chandra S., Chatterjee P., Dey P., Bhattacharya S., (2012) Evaluation of in vitro anti-inflammatory activity of coffee against the denaturation of protein. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* **2**: 178-180.
- Chandrasekaran A., Idelchik M. D. P. S., Melendez J. A. (2017) Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biology* **11**: 91-102.
- Chansriniyom C., Bunwatcharaphansakun P., Eaknai W., Nalinratana N., Ratanawong A., Khongkow M., Luechapudiporn R. (2018) A synergistic combination of *Phyllanthus emblica* and *Alpinia galanga* against H₂O₂-induced oxidative stress and lipid peroxidation in human ECV304 cells. *Journal of Functional Foods* **43**: 44-54.
- Chen F., Tholl D., Bohlmann J., Pichersky E. (2011) The family of terpene synthases in plants: A mid-size family of genes for specialized metabolism that is highly diversified throughout the kingdom. *The Plant Journal* **66**: 212-229.
- Chibazakura T., McGrew S. G., Cooper J. A., Yoshikawa H., Roberts J. M. (2004) Regulation of cyclin-dependent kinase activity during mitotic exit and maintenance of genome stability by p21, p27, and p107. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **101**: 4465-4470.
- Chien S. T., Shi M. D., Lee Y. C., Te C. C., Shih Y. W. (2015) Galangin, a novel dietary flavonoid, attenuates metastatic feature via PKC/ERK signaling pathway in TPA-treated liver cancer HepG2 cells. *Cancer Cell International* **15**: 1-11.
- Chouni A., Paul S. (2018) A review on Phytochemical and Pharmacological potential of *Alpinia galanga*. *Pharmacognosy Journal* **10**: 9–15.
- Chudiwal A. K., Jain D. P. Somani R. S. (2010) *Alpinia galanga* willd. An overview of phytopharmacological properties. *Indian Journal of Natural Products and Resources* **1**: 143-149.
- Croteau R., Kutchan T. M., Lewis N. G. (2015) Natural products (secondary metabolites). *Biochemistry & molecular biology of plants*, American Society of Plants. str. 1250-1318.
- Das G., Patra J. K., Gonçalves S., Romano A., Gutiérrez-Grijalva E. P., Heredia J. B., Das Talukdar A., Shome S., Shin H. S. (2020) Galangal, the multipotent super spices: A comprehensive review. *Trends in Food Science & Technology* **101**: 50-62.
- Davalli P., Mitic T., Caporali A., Lauriola A., D'Arca D. (2016) ROS, cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **1**: 1-18.
- Davidson P. M. (2001) Chemical preservatives and natural antimicrobial compounds. U: *Food microbiology: Fundamental and frontiers*, 2. izd., Doyle M. P., Beuchat L. R., Montville T. J., ur., Washington, DC: ASM Press, str. 593–627.
- Drini M. (2017) Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Australian Prescriber* **40**: 91–93.

- Elsamma T., Shanmugam J., Rafi M. M. (1996) Antibacterial activity of plant belonging to Zingiberaceae family (*Alpinia galanga*). *Biomedicine* **16**: 15-20.
- Evans W. C. (2002) Trease and Evans Pharmacognosy, 15. izd., W. B. Saunders London. str. 47.
- Freese E., Sheu C. W., Galliers E. (1973) Function of lipophilic acids as antimicrobial food additives. *Nature* **241**: 321–325.
- Gachkar L., Yadegari D., Rezaei M. B., Taghizadeh M., Astaneh S. A., Rasooli I. (2007) Chemical and biological characteristics of Cuminum cyminum and Rosmarinus officinalis essential oils. *Food Chemistry* **102**: 898-904.
- George G., Shyni G. L., Abraham B., Nisha P., Raghu K. G. (2021) Downregulation of TLR4/MyD88/p38MAPK and JAK/STAT pathway in RAW 264.7 cells by *Alpinia galanga* reveals its beneficial effects in inflammation. *Journal of Ethnopharmacology* **275**: 114-132.
- Gopi S., Amalraj A., Kunnumakkara A., Thomas S. (2021) Inflammation and Natural Products, 1. izd., Elsevier. str. 164-165.
- Hall P. A., Coates P. J., Ansari B., Hopwood D. (1994) Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. *Journal of Cell Science* **107**: 3569-3577.
- Han T., Kang D., Ji D. (2013) How does cancer cell metabolism affect tumor migration and invasion?. *Cell Adhesion & Migration* **7**: 395–403.
- Hanahan D., Weinberg R. A. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**: 646–674.
- Hanish Singh J.C., Alagarsamy V., Diwan P. V., Sathesh Kumar S., Nisha J.C., Narsimha Reddy Y. (2011) Neuroprotective effect of *Alpinia galanga* (L.) fractions on A β (25–35) induced amnesia in mice. *Journal of Ethnopharmacology* **138**: 85-91.
- Harirforoosh S., Jamali F. (2009) Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opinion on Drug Safety* **8**: 669–681.
- Huang G. C., Kao C. L., Li W. J., Huang S. T., Li H. T., Chen C. Y. (2018) A new phenylalkanoid from the rhizomes of *Alpinia galanga*. *Chemistry of Natural Compounds* **54**: 1072-1075.
- Huang L., Forsberg C. W., Gibbins L. N. (1986) Influence of external pH and fermentation products on *Clostridium acetobutylicum* intracellular pH and cellular distribution of fermentation products. *Applied and Environmental Microbiology* **51**: 1230–1234.
- Ichikawa H., Takada Y., Murakami A., Aggarwal B. B. (2005) Identification of a novel blocker of I kappa B alpha kinase that enhances cellular apoptosis and inhibits cellular invasion through suppression of NF-kappa B-regulated gene products. *The Journal of Immunology* **174**: 7383–7392.
- Ito K., Nakazato T., Murakami A., Yamato K., Miyakawa Y., Yamada T., Hozumi N., Ohigashi H., Ikeda Y., Kizaki Y. (2004) Induction of apoptosis in human myeloid leukemic cells by 1'-acetoxychavicol acetate through a mitochondrial- and Fas-mediated dual mechanism. *Clinical Cancer Research* **10**: 2120–2130.

- Ito K., Nakazato T., Xian M. J., Yamada T., Hozumi N., Murakami A., Ohigashi H., Ikeda Y., Kizaki M. (2005) 1'-Acetoxychavicol acetate is a novel nuclear factor kB inhibitor with significant activity against multiple myeloma *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Research* **65**: 4417–4424.
- Itokawa H., Morita H., Sumitomo T., Totsuka N., Takeya K. (1987) Antitumor principles from *Alpinia galanga*. *Planta Medica* **53**: 32-33.
- Jeong M. Y., Lee J. S., Lee J. D., Kim N. J., Kim J. W., Lim S. (2008) A combined extract of *Cinnamomi Ramulus*, *Anemarrhenae Rhizoma* and *Alpiniae Officinarum* Rhizoma suppresses production of nitric oxide by inhibiting NF-κβ activation in RAW 264.7 cells. *Phytotherapy Research* **22**: 772-777.
- Jirawan O. (2005) Effects of the Zingiberaceae spice extracts on growth and morphological changes of foodborne pathogens. Thesis, Suranaree University of Technology, Thailand.
- Juneja V. K., Dwivedi H. P., Yan X. (2012) Novel natural food antimicrobials. *Annual review of food science and technology* **3**: 381-403.
- Jung C. H., Jang S. J., Ahn J., Gwon S. Y., Jeon T. I., Kim T. W., Ha T. Y. (2012) *Alpinia officinarum* Inhibits Adipocyte Differentiation and High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice Through Regulation of Adipogenesis and Lipogenesis. *Journal of Medicinal Food* **15**: 959–967.
- Juntachote T., Berghofer E. (2005) Antioxidative properties and stability of ethanolic extracts of holy basil and galangal. *Food Chemistry* **92**: 193-202.
- Kalland K. H., Szilvay A. M., Brokstad K. A., Sætrevik W., Haukenes G. (1994) The human immunodeficiency virus type 1 Rev protein shuttles between the cytoplasm and nuclear compartments. *Molecular and Cellular Biology Journal* **14**: 7436–7444.
- Kaushik P., Kaushik D., Yadav J., Pahwa P. (2013) Protective Effect of *Alpinia galanga* in STZ Induced Diabetic Nephropathy. *Pakistan Journal of Biological Sciences* **16**: 804-811.
- Khumpirapang N., Pikulkaew S., Anuchapreeda S., Okonogi S. (2018) *Alpinia galanga* oil - a new natural source of fish anaesthetic. *Aquaculture Research* **49**: 1546-1556.
- Kim R., Emi M., Tanabe K. (2005) Caspase-dependent and -independent cell death pathways after DNA damage. *Oncology Reports* **14**: 595-599.
- Kim S. Y. (2018) Cancer Energy Metabolism: Shutting Power off Cancer Factory. *Biomolecules & Therapeutics* **26**: 39-44.
- Kinsella J. E., Frankel E., German B., Kanner J. (1993) Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods. *Food Technology* **47**: 85–89.
- Köse L. P., Gülçin I., Gören A. C., Namiesnik J., Martinez-Ayala A. L., Gorinstein S. (2015) LC-MS/MS analysis, antioxidant and anticholinergic properties of galanga (*Alpinia officinarum* Hance) rhizomes. *Industrial Crops and Products* **74**: 712-721.
- Kubota, K., Ueda Y., Yasuda M., Masuda A. (2001) Occurrence and antioxidative activity of 1'-acetoxychavicol acetate and its related compounds in the rhizomes of *Alpinia galanga* during cooking. U: Food Flavors and Chemistry: Advances of the New Millennium, 1. izd., Spanier A. M., Shahidi F., Parliment T. H., Ho C. T., ur., Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK. str. 601-607.

- Lacroix I., Lapeyre-Mestre M., Bagheri H., Pathak A., Montastruc J. L., Club de Reflexion des cabinets de Groupe de Gastro-Enterologie (CREGG), General Practitioner Networks (2004) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury: a case-control study in primary care. *Fundamental and Clinical Pharmacology* **18**: 201–206.
- Latha C., Shriram V. D., Jahagirdar S. S., Dhakephalkar P. K., Rojatkar S. R. (2009) Antiplasmid activity of 1'-acetoxychavicol acetate from *Alpinia galanga* against multi-drug resistant bacteria. *Journal of Ethnopharmacology* **123**: 522–525.
- Larasati Y. A., Kato N. Y., Nakamae I. (2018) Curcumin targets multiple enzymes involved in the ROS metabolic pathway to suppress tumor cell growth. *Scientific Reports* **8**: 1-13.
- Lay S. L., Lefrere I., Trautwein C., Dugail I., Krief S. (2002) Insulin and sterol-regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1C) regulation of gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* **277**: 35625–35634.
- Le Gallo M., Poissonnier A., Blanco P., Legembre P. (2017) CD95/Fas, Non-Apoptotic Signaling Pathways, and Kinases. *Frontiers in Immunology*. **8**: 1-11.
- Leyva-López N., Gutiérrez-Grijalva E. P., Vazquez-Olivo G., Heredia J. B. (2017) Essential oils of oregano: Biological activity beyond their antimicrobial properties. *Molecules* **22**: 1-24.
- Lieder B., Zaunschirm M., Holik A. K., Ley J. P., Hans J., Krammer G., Somoza V. (2017) The alkamide trans-pellitorine targets PPARc via TRPV1 and TRPA1 to reduce lipid accumulation in developing 3T3-L1 adipocytes. *Frontiers in Pharmacology* **8**: 1-11.
- Liu D., You P., Luo Y., Yang M., Liu Y. (2018) Galangin Induces Apoptosis in MCF-7 Human Breast Cancer Cells Through Mitochondrial Pathway and Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Inhibition. *Pharmacology* **102**: 58-66.
- Mahae N., Chaiser, S. (2009) Antioxidant activities and antioxidative components in extracts of *Alpinia galanga* (L.) Sw. *Kasetsart Journal - Natural Science* **43**: 358-369.
- Manse Y., Ninomiya K., Nishi R., Hashimoto Y., Chaipetch S., Muraoka O., Morikawa T. (2017) Labdane-type diterpenes, galangalditerpenes A–C, with melanogenesis inhibitory activity from the fruit of *Alpinia galanga*. *Molecules* **22**: 1-11.
- Marshall D. L., Cotton L. N., Bal'a F. A. (2000) Acetic acid. U: Natural food antimicrobial systems, 1. izd., Naidu A. S., ur., Boca Raton, FL, USA: CRC Press. str. 661–688.
- Matsuda H., Morikawa T., Managi H., Yoshikawa M. (2003) Antiallergic principles from *Alpinia galanga*: structural requirements of phenylpropanoids for inhibition of degranulation and release of TNF- α and IL-4 in RBL-2H3 cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **13**: 3197-3202.
- Mayachiew P., Devahastin S., Mackey B. M., Niranjana K. (2010) Effects of drying methods and conditions on antimicrobial activity of edible chitosan films enriched with galangal extract. *Food Research International* **43**: 125-132.
- Meiyanto E., Larasati Y. A. (2019) The chemopreventive activity of Indonesia medicinal plants targeting on Hallmarks of Cancer. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* **9**: 219-230.

- Meiyanto E, Hermawan A, Anindyajati A (2012) Natural products for cancer-targeted therapy: Citrus flavonoids as potent chemopreventive agents. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* **13**: 427-436.
- Min H. J., Nam J. W., Yu E. S., Hong J. H., Seo E. K., Hwang E. S. (2009) Effect of naturally occurring hydroxychavicol acetate on the cytokine production in T helper cells. *International immunopharmacology* **9**: 448-454.
- Mokdad A. H., Ford E. S., Bowman B. A., Dietz W. H., Vinicor F., Bales V. S., Marks J. S. (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *The Journal of the American Medical Association* **289**: 76–79.
- Mori H., Niwa K., Zheng Q., Yamada Y., Sakata K., Yoshimi N. (2001) Cell proliferation in cancer prevention: Effects of preventive agents on estrogen-related endometrial carcinogenesis model and on an in vitro model in human colorectal cells. *Mutat Res* **480**: 201–207.
- Morita H., Itokawa H. (1988) Cytotoxic and antifungal diterpenes from the seeds of *Alpinia galanga*. *Planta Medica* **54**: 117-120.
- Murakami A., Ohura S., Nakamura Y., Koshimizu K., Ohigashi H. (1996) 10-Acetoxychavicol acetate, a superoxide anion generation inhibitor, potently inhibits tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in ICR mouse skin. *Oncology* **53**: 386–391.
- Murakami A., Toyota K., Ohura S., Koshimizu K., Ohigashi H. (2000) Structure-activity relationships of (1'S)-1'-acetoxychavicol acetate, a major constituent of a southeast Asian condiment plant *Languasgalanga*, on the inhibition of tumor-promoter-induced Epstein-Barr virus activation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **48**: 1518–1523.
- Nadzir M. M., Idris F. N., Yi C. J. (2019) Phenolic Compounds and Antioxidant Activities of Macerated *Alpinia Galanga* Stems and Leaves. *ASEAN Engineering Journal* **10**: 40-48.
- Narukawa M., Koizumi K., Iwasaki Y., Kubota K., Watanabe T. (2010) Galangal pungent component, 1'-acetoxychavicol acetate, activates TRPA1. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **74**: 1694–1696.
- Niyomkam P., Kaewburmrung S., Kaewnpparat S., Panichayupakaranant P. (2010) Antibacterial activity of Thai herbal extracts on acne involved microorganism. *Pharmaceutical Biology* **48**: 375–380.
- Ohnishi M., Tanaka T., Makita H., Kawamori T., Mori H., Satoh K., Hara A., Murakami A., Ohigashi H., Koshimizu K. (1996) Chemopreventive effect of a xanthine oxidase inhibitor, 1'-acetoxychavicol acetate, on rat oral carcinogenesis. *Japanese Journal of Cancer Research* **87**: 349–356.
- Ong C. K. S., Lirk P., Tan C. H., Seymour R. A. (2007) An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Medicine & Research* **5**: 19–34.
- Oonmetta-Aree J., Suzuki T., Gasaluck P., Eumkeb G. (2006) Antimicrobial properties and action of galangal (*Alpinia galanga* Linn.) on *Staphylococcus aureus*. *LWT-Food Science and Technology* **39**: 1214-1220.
- Pang X., Zhang L., Lai L., Chen J., Wu Y., Yi Z., Zhang J., Qu W., Aggarwal B. B., Liu M. (2011) 1'-Acetoxychavicol acetate suppresses angiogenesis-mediated human prostate tumor

- growth by targeting VEGF-mediated Src-FAK-Rho GTPase-signaling pathway. *Carcinogenesis* **32**: 904–912.
- Pani A., Loi A. G., Mura M., Marceddu T., La Colla P., Marongiu M. E. (2002) Targeting HIV: old and new players. *Current Drug Targets - Infectious Disorders* **2**: 17–32.
- Park S. A., Kim M. J., Park S. Y. (2015) TIMP-1 mediates TGF- β -dependent crosstalk between hepatic stellate and cancer cells via FAK signaling. *Scientific Reports* **5**: 164-192.
- Perricone C., De Carolis C., Perricone R. (2009) Glutathione: a key player in autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* **8**: 697-701.
- Phongpaichit S., Vuddhakul V., Subhadhirasakul S., Wattanapiromsakul C. (2006) Evaluation of antimycobacterial activity of extracts from plants used as self-medication by AIDS patients in Thailand. *Pharmaceutical Biology* **44**: 71–75.
- Polacheck W. J., Zervantonakis I. K., Kamm R. D. (2013) Tumor cell migration in complex microenvironments. *Cellular and Molecular Life Sciences* **70**: 1335–1356.
- Prathapan A., Nampoothiri S. V., Mini S., Raghu K. G. (2012) Antioxidant, antiglycation and inhibitory potential of *Saraca ashoka* flowers against the enzymes linked to type 2 diabetes and LDL oxidation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **16**: 57-65.
- Ravichandra V., Hanumantharayappa B., Papasani V. (2014) Evaluation of cardio protective activity of galangin against doxorubicin induced cardiomyopathy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **6**: 86-90.
- Ravindran P., Pillai G., Balachandran I., Divakaran M. (2012) Galangal. Handbook of herbs and spices, 2. izd., Elsevier. str. 303-318.
- Ravindran P. (2017) The encyclopedia of herbs and spices, 1. izd., CAB International. str. 416.
- Ray P. D., Huang B. W., Tsuji Y. (2012) Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signalling* **24**: 981–990.
- Rice-Evans C. A., Miller N. J., Bolwell P. G., Bramley P. M., Pridham J. B. (1995) The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radical Research* **22**: 375-383.
- Sasmito B. B., Wijana S., Kumalaningsih H. S. (2014) Effect of crystallization and maceration time on antioxidant activity of ethanolic extract from brown algae *Sargassum sp.* *International Journal of Advanced Research* **2**: 861-867.
- Sivajyothi V., Dey A., Jaykar B., Raj Kapoor B. (2008) Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effect of *Phyllanthus rheedii* on streptozotocin induced diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* **7**: 53–59.
- Somey Y., Kobayashi A., Kubota K. (2001) Isolation and Identification of Trans-2 and Trans-3-Hydroxy-1, from *Alpinia galanga*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **6**: 950-953.
- Sullivan L. B., Chandel N. S. (2014) Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer & Metabolism* **2**: 1-12.

- Sweet M. J., Hume D. A. (1996) Endotoxin signal transduction in macrophages. *Journal of Leukocyte Biology* **60**: 8-26.
- Tachakittirungrod S., Chowwanapoonpohn S. (2007) Comparison of Antioxidant and Antimicrobial activities of Essential Oils from *Hyptis suaveolens* and *Alpinia galanga*. *Journal of Natural Science* **6**: 31-42.
- Tait S. W. G., Ichim G., Green D. R. (2014) Die Another Way - Non-apoptotic Mechanisms of Cell Death. *Journal of Cell Science* **127**: 2135–2144.
- Tang X., Xu C., Yagiz Y., Simonne A., Marshall M. R. (2018) Phytochemical profiles, and antimicrobial and antioxidant activities of greater galangal [*Alpinia galanga* (Linn.) Swartz.] flowers. *Food Chemistry* **255**: 300-308.
- Tenover F. C. (2006) Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American journal of medicine* **119**: 3-10.
- Tewtrakul S., Subhadhirasakul S., Kummee S. (2003) HIV-1 protease inhibitory effects of medicinal plants used as self medication by AIDS patients. *Songklanakarin Journal of Science and Technology* **25**: 239–243.
- Thuy Quynh V. T., Duszkiwicz Reinhard W. (2004) Antimicrobial activity of essential oils from fresh and dried *Alpinia galanga* rhizomes. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* **7**: 165-170.
- Tirawanchai N., Homongkol P., Chansriniyom C., Somkasetrin A., Jantaravinid J., Kengkoom K. (2019) Lipid-lowering effect of *Phyllanthus embilica* and *Alpinia galanga* extracts on HepG2 cell line. *PharmaNutrition* **9**: 100-153.
- Tripathi K. D. (2003) Essentials of Medical Pharmacology, 5. izd., New Delhi: Jaypee Brothers Publication. str. 246.
- Valastyan S., Weinberg R. A. (2011) Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell* **147**: 275-292.
- Vanwyk B. E., Wink M. (2009) Medicinal Plant of The World, 1. izd., Briz Publication. str. 43.
- Vaux D. L. (2002) Apoptosis and toxicology-what relevance? *Toxicology* **181**: 3-7.
- Verma R. K., Mishra G., Singh P., Jha K. K., Khosa R. L. (2015) Anti-diabetic activity of methanolic extract of *Alpinia galanga* Linn. aerial parts in streptozotocin induced diabetic rats. *An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda* **36**: 91-95.
- Viswanathan V., Kumpatla S., Tilak P., Muthukumaran P. (2009) Levels of glycated albumin at different stages of diabetic nephropathy in India. *International Journal of Diabetes and Metabolism* **17**: 77-80.
- Xie J., Wang Y., Jiang W. W., Luo X. F., Dai T. Y., Peng L., Song S., Li L. F., Tao L., Shi C. Y., Sheng J. (2018) *Moringa oleifera* leaf petroleum ether extract inhibits lipogenesis by activating the AMPK Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology* **9**: 1-12.
- Yahia E. M. (2017) Fruit and vegetable phytochemicals: Chemistry and human health, 2. izd., John Wiley & Sons. str. 1173.
- Yang X., Eilerman R. G. (1999) Pungent principal of *Alpinia galangal* (L.) Swartz and its applications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **47**: 1657-1662.

- Yang H., Villani R. M., Wang H. (2018) The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* **37**: 1-10.
- Ye Y., Li B. (2006) 1'S-1'-Acetoxychavicol acetate isolated from *Alpinia galanga* inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication by blocking Rev transport. *Journal of General Virology* **87**: 2047-2053.
- Zhang H. T., Wu J., Wen M., Su L. J., Luo H. (2012) Galangin induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through the caspase 8/t-Bid mitochondrial pathway. *Journal of Asian Natural Products Research* **14**: 626–633.
- Zhang X. P., Liu F., Wang W. (2011) Two-phase dynamics of p53 in the DNA damage response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **108**: 8990-8995.
- Zhong G., Qin S., Townsend D. (2019) Oxidative stress induces senescence in breast cancer stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **514**: 1204–1209.
- Zhou Y. Q., Liu H., He M. X., Wang R. B., Zeng Q. Q., Wang Y. (2018) A review of the botany, phytochemical, and pharmacological properties of galangal. U: Natural and Artificial Flavoring Agents and Food Dyes, 7. izd., Grumezescu A., Holban A. M., ur., Elsevier. str. 351-396.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

A. Marendić

Antonela Marendić