



فراورده های دارویی تولید شده از انواع جلبک‌ها و کاربرد در زیست پزشکی
سروناز بی غم سوسناتی

مقدمه

امروزه در سراسر جهان بطور قابل توجهی مواد زیستی فعال از موجودات دریایی در زمینه های مختلف استخراج می شود که از این بین، جلبک های دریایی یکی از ثروتمندترین و امیدوارکننده ترین منابع از متابولیت های اولیه و ثانویه فعال زیستی شناخته می شوند (Faulkner, 2001). جلبک‌ها مواد مختلف مانند کاروتنوئیدها، تریپنوئیدها، گزانتوفیل‌ها، کلروفیل، ویتامین‌ها، اشباع و اسیدهای چرب اشباع نشده، اسیدهای آمینه، آنتی‌اکسیدان‌ها مانند پلی، آکالوئیدها، ترکیبات هالوژنه و پلی ساکاریدها مانند آگار، کاراگینان، پروتئوگلیکان، آلژینات، laminaran، گلیسرول گالاکتوزیل را سنتز می‌کند (De Almeida et al., 2011). جلبک‌های دریایی منبع غنی از کاروتنوئیدها هستند که مهم‌ترین آن‌ها β کاروتن، α -کاروتن، فوکوزانتین، آستاگزانتین، کانتاگزانتین، زیگزانتین و لوتنین به‌عنوان آنتی‌اکسیدان مؤثر گزارش شده است. کاروتنوئیدهای جلبک‌های دریایی آنتی‌اکسیدان قوی هستند و منجر به پیشگیری بیماری‌های قلبی و عروقی، بیماری‌های عصبی و همچنین سرطان هستند. کاروتنوئیدها به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته و مصرف کاروتنوئیدها در رژیم غذایی و پیشگیری از سرطان در ارتباط است (Holick et al., 2002).

جلبک‌ها به‌طور گسترده‌ای برای جداسازی و مشخص کردن اجزای فعال زیست شناختی مورد مطالعه قرار گرفته اند و پلی فنول یکی از فراوان ترین آنها است. اکثریت پلی فنول های جلبک شامل فلوراتانین ها هستند که عمدتاً از جلبک های قهوه ای تشکیل شده اند و نشان داده شده اند که فعالیت های بیولوژیکی زیادی مانند آنتی اکسیدان، ضد التهابی، ضد درد، ضد فشار خون، ضد حساسیت و به زودی دارند. علاوه بر این، پلی فنل های دریایی گزارش می دهند که علیه رشد تومور عمل می کنند و خواص ضد سرطان را نشان می دهند. نتایج نشان می دهد که این مواد مکانیسم های مختلف فعالیت و فعالیت های قابل توجهی را نسبت به سرطان و عوارض مرتبط با تومور نشان می دهد. در اینجا، برخی یافته های اخیر در خصوص ویژگی های ضد سرطانی و ضد بافت پلی فنول های جلبک دریایی بررسی شده است (Koehn and Carter, 2005).

استفاده دارویی Fucoidan

پلی ساکارید "fucoidin" برای اولین بار از جلبک قهوه‌ای دریایی به‌وسیله‌ی KYLIN در سال ۱۹۱۳ جدا شد (Se-Kwon Kim, 2015) در حال حاضر آن را به‌عنوان "fucoidan" با توجه به قوانین IUPAC نام‌گذاری کردند به‌عنوان نام fucan، fucosan یا sulfated fucan (Berteau and Mulloy, 2003). Fucoidan، یک پلی ساکاریدها سولفات که از جلبک قهوه‌ای استخراج می‌شود و برای درمان سرطان هدف استفاده می‌شود (Se-Kwon Kim, 2015). در طول دهه گذشته، پلی ساکاریدها فعال زیستی متعدد با خواص عملکردی جالب توجه از ماهی‌های دریایی کشف شده است (Patel et al., 2012). جلبک قهوه‌ای بالاترین منابع پلی ساکارید هستند که از نظر ساختاری دارای تنوع بالا با فعالیت‌های مختلف بیولوژیکی هستند (Skriptsova et al., 2010). بسیاری از مطالعات نشان داد که fucoidan اثرات ضد تومور دارد اما مکانیسم عمل این دارو هنوز ناشناخته است. Fucoidan موجب مهار تکثیر و القاء آپوپتوز می‌شود (Aisa et al., 2005). جلبک دریایی قهوه‌ای *Eclonia cava*، *Sargassum hornery* و *Costaria costata* موجب مهار ملانوما انسانی و سلول‌های سرطانی کولون می‌شوند (Ermakova et al., 2011). چندقه‌ج جلبک *Laminaria setchelli*، *Palmaria palmate*، *Macrocystis integrifolia* و *Nereocystis leutkeana*، *Udotea flabellum* و *Udotea conglomerate* قادر به مهار سرطان و تکثیر سلول‌های گردن رحم در شرایط آزمایشگاهی هستند (شکل ۹) (Yuan et al., 2006; Moo-Puc et al., 2009).

خواص کاراگینان carrageenans

کاراگینان یک نوع پلی ساکارید خطی است که در شرایط آزمایشگاهی نشان داد دارای فعالیت ضد ویروس پاپیلوما انسانی (Human papilloma virus) HPV است (Campo et al., 2009). ارتباط مستقیم بین اثر ضد تکثیری از جلبک‌های محتوی پلی فنولیک یافت شده است که در این زمینه جلبک قرمز *Palmaria palmate*، سه نوع کلب *Laminaria setchellii* این خاصیت را نشان دادند (Yuan and Walsh, 2006). آنزیم ماتریس متالوپروتیناز (MMP) نقش مهمی



در هضم اجزای ماتریکس خارج سلولی، از این رو به‌طور مستقیم با التهاب مزمن، تشکیل چین‌وچروک، آرتروز، پوکی استخوان، بیماری‌های پریدنتال، تهاجم تومور و متاستاز در شرایط پاتولوژیک مرتبط است. در طول دهه اخیر MMP از اثر مهارى phlorotannins اطلاعات به‌دست‌آمده و اولین بار *E. Cava* مستند شده است (Kim et al., 2006). شیمی‌درمانی سلول‌های در حال رشد سرطانی را سریع می‌کشد و ترکیبات طبیعی مشتق شده مانند پلی، کارتنوئیدها و فلاونوئیدها به‌عنوان یک داروی ضد سرطان ترجیح داده می‌شوند (McChesney et al., 2007). کارتنوئیدها به‌دست‌آمده از جلبک دریایی دارای اهمیت بالینی هستند و دارای خاصیت ضد سرطان، ضدالتهاب، فعالیت ضد باکتری و دیگر خواص دارویی می‌باشند (Peng et al., 2011; Tanaka and Sugie, 2008). اولین گزارش از جلبک دریایی که به‌عنوان دارو ضد سرطان معرفی شد (algasol T331) در سال ۱۹۶۰ در ایتالیا گزارش شد و بررسی سیستماتیک در اواسط سال ۱۹۷۰ آغاز شد (Se-Kwon Kim, 2015).

Phlorotannins

فلوترانین‌ها ترکیبات طبیعی هستند که توسط پلیمریزاسیون واحدهای مونومر ۱،۳،۵-تری هیدروکسی بنزن (فلوروگلیسینول) شکل گرفته و شناخته شده است که از طریق مسیر استات ملونات بیوسنتز می‌شوند. فلوراتانین‌های بسیار هیدروفیلی بین مولکولی ۱۲۶ تا ۶۵۰ کیلو دالر یافت می‌شوند (Ahn et al., 2007). *Phlorotannins* یک نوع از تانن موجود در جلبک قهوه ای مانند *sargassacean rockweeds kelps* در یک مقدار پایین‌تر نیز در برخی از جلبک‌های قرمز دیده شده است. Harada و Kamei در سال ۱۹۹۷ خواص ضد سرطانی phlorotannins را معرفی کردند (Harada and Kamei, 1997). مطالعات روی جلبک قهوه‌ای خاصیت phlorotannin ضد تکثیری در سلول سرطان هپاتوسلولار (BEL-7402) و همچنین بر روی سلول‌های لوسمی (P388) نشان داد. بعلاوه dioxinodehydroecko دارای اثر ضد تکثیری قابل‌توجه بر روی سلول‌های سرطان پستان انسان (MCF-7) است. مطالعات Harada و Kamei روی فلوراتانین‌ها اثرات ضد انعقادی زودرس را نشان داد (Harada and Kamei, 1997). مطالعه نشان داد که جلبک قهوه ای *Laminaria japonica* فعالیت قابل توجهی ضد پروليفراتیو (ضد تکثیری) در سلول‌های سرطان هپاتوسلولار (BEL-7402) و همچنین در سلول‌های لوسمیک نشان داده است مقادیر LC50 مقدار آن ۱۲۰ < و ۲۰۰ میکروگرم/ میلی لیتر بوده است، به طور کلی مشاهدات میکروسکوپی ویژگی‌های مورفولوژیک سلول‌های توموری که با عصاره فلوترانین و ۵ فلونورواروسیل (داروی شیمی‌درمانی) نسبت به گروه کنترل بررسی شدند که تاثیر ضد تکثیر فلوترانین را نشان داده شد (Yang et al., 2010).

داروی Scytonemin

Dolastatins در اصل از خرگوش دریایی اقبانوس هند گزارش شده است، *Dolabella auricularia* پس از آن، dolastatins و مولکول مرتبط از تعدادی سیانو باکتری دریایی رشته‌ای *Lyngbya majuscula* و *symploca hydroides* گزارش شد که از رژیم طبیعی غذایی خرگوش‌های دریا جدا شد (Luesch et al., 2001). Dolastatins مولکول فعال‌ترین ملکول در مهار رشد سلول‌های سرطانی است (Bai et al., 2001). در محیط‌زیست دریایی، منابع اصلی meroterpenes جلبک قهوه‌ای، میکروارگانیزم‌ها، مرجان‌های نرم و بی‌مهرگان دریایی، مانند اسفنج‌ها هستند و ترکیباتشان دارای توابع مختلف بیولوژیکی از جمله اثرات ضد سرطان است (Menna et al., 2013). تعداد باکتری‌ها و سیانو باکتری‌ها در ارتباط با اسفنج دریایی یافت شده است که منابع آنتی‌بیوتیک و سایر ترکیبات فعال زیستی دارند و ارتباط قوی از قابلیت بیوسنتز وسیع اسفنج با میکروارگانیزم همزیست خودشان یافت شده است (Anand et al., 2006).

نتیجه‌گیری

موفقیت محدود در تولید و توسعه داروها از منابع دریایی به مشکلاتی از قبیل عدم عرضه مناسب و سازگار از مواد خام و کمبود تکنیک‌های مقرون به صرفه برای جداسازی و شناسایی آنان نسبت داده شده است. بخشی از مشکل این است که بسیاری از ترکیبات منحصر به فرد در آب‌های گرمسیری به ویژه در اطراف صخره‌های مرجانی متمرکز دارد، اگرچه انواع بسیار زیادی و بزرگی از گونه وجود دارد، زیست توده (مقدار واقعی از هر گونه) در دسترس برای تولید مقدار فراوان از ترکیب بسیار پایین است بنابراین، مقدار زیادی از مواد اولیه برای جداسازی هر دارو مورد نیاز است، درخواست یک دارو به احتمال زیاد در طول یک سال در محدوده ۱/۵ کیلوگرم است. به عنوان مثال، برای به دست آوردن ۱ گرم از یک عامل ضد سرطان



موجود در نیام دار، در حدود t1 (تن) از ارگانسیم باید برداشت شود. که در نتیجه چنین برداشتی گونه‌های نادر یا در معرض خطر از بین می‌روند و در نتیجه‌ی آن مواد اولیه به صورت نابرابر توزیع شده و از طریق صید بیرویه، آلودگی، و همچنین گرم شدن کره زمین ایجاد می‌شود که به دنبال آن اثرات نامطلوب بر روی پایداری بسیاری از موجودات با ارزش ایجاد می‌شود. از طرفی قیمت تمام شده دارو بسیار بالا می‌رود و چنانچه آن را به صورتی دیگر تولید کنند پردازش و تضمین کیفیت دارو بسیار مشکل است (Venugopal, 2009).

منابع:

- Ahn, G-N., Kim, K-N., Cha, S-H., Song, C-B., Lee, J., Heo, M-S et al. 2007. Antioxidant activities of phlorotannins purified from *Ecklonia cava* on free radical scavenging using ESR and H₂O₂-mediated DNA damage. *Eur Food Res Technol* 226(1-2):71-79
- Faulkner, DJ. 2001. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 18(1):1R-49R
- Koehn, FE., Carter, GT. 2005. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 4(3):206-220
- Yang, H., Zeng, M., Dong, S., Liu, Z., Li, R. 2010. Anti-proliferative activity of phlorotannin extracts from brown algae *Laminaria japonica* Aresch. *Chin J Oceanol Limnol* 28(1):122-130
- Yang, YI., Shin, HC., Kim, SH., Park, WY., Lee, KT., Choi, JH. 2012. 6,6'-Bieckol, isolated from marine alga *Ecklonia cava*, suppressed LPS-induced nitric oxide and PGE(2) production and inflammatory cytokine expression in macrophages: the inhibition of NFkappaB. *Int Immunopharmacol* 12(3):510-517
- De Almeida, CLF., Falc, DS., Lima, DM., Gedson, R., Montenegro, DA., Lira, NS., De Athayde-Filho, PF., Rodrigues, LC., De Souza, MdF., Barbosa-Filho, JM. 2011. Bioactivities from marine algae of the genus *Gracilaria*. *Int J Mol Sci* 12(7):4550-4573
- Holick, CN., Michaud, DS., Stolzenberg-Solomon, R., Mayne, ST., Pietinen, P., Taylor, PR., Virtamo, J., Albanes, D. 2002. Dietary carotenoids, serum β -carotene, and retinol and risk of lung cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 156(6):536-547
- Se-Kwon Kim (ed.). 2015. *Handbook of Anticancer Drugs from Marine Origin*. Springer. DOI 10.1007/978-3-319-07145-9
- Berteau, O., Mulloy, B. 2003. Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology* 13(6):29-40
- Patel, S. 2012. Therapeutic importance of sulfated polysaccharides from seaweeds: updating the recent findings. *3 Biotech* 2:1-15
- Skriptsova, AV., Shevchenko, NM., Zvyagintseva, TN., Imbs, TI. 2010. Monthly changes in the content and monosaccharide composition of fucoidan from *Undaria pinnatifida* (Laminariales, Phaeophyta). *J Appl Phycol* 22(1):79-86
- Harada, H., Kamei, Y. 1997. Selective cytotoxicity of marine algae extracts to several human leukemic cell lines. *Cytotechnology* 25(1-3):213-219
- Skriptsova, AV., Shevchenko, NM., Zvyagintseva, TN., Imbs, TI. 2010. Monthly changes in the content and monosaccharide composition of fucoidan from *Undaria pinnatifida* (Laminariales, Phaeophyta). *J Appl Phycol* 22(1):79-86



- Aisa, Y., Miyakawa, Y., Nakazato, T., Shibata, H., Saito, K., Ikeda, Y., Kizaki, M. 2005. Fucoidan induces apoptosis of human HS Sultan cells accompanied by activation of caspase-3 and down-regulation of ERK pathways. *Am J Hematol* 78(1):7–14
- Ermakova, S., Sokolova, R., Kim, S-M., Um, B-H., Isakov, V., Zvyagintseva, T .2011. Fucoidans from brown seaweeds *Sargassum hornery*, *Eclonia cava*, *Costaria costata*: structural characteristics and anticancer activity. *Appl Biochem Biotechnol* 164(6):841–850
- Yuan, YV., Carrington, MF., Wals, NA. 2006. Extracts from dulse (*Palmaria palmata*) are effective antioxidants and inhibitors of cell proliferation in vitro. *Food Chem Toxicol* 43:1073–1081
- Moo-Puc, R., Robledo, D., Freile-Pelegri, Y .2009. In vitro cytotoxic and antiproliferative activities of marine macroalgae from Yucatán, Mexico. *Cienc Mar* 35:345–358
- Campo, VL., Kawano, DF., Silva Jr, DBD., Carvalho, I .2009. Carrageenans: biological properties, chemical modifications and structural analysis—a review. *Carbohydr Polym* 77:167–180
- Yuan, Y., Walsh, N. 2006. Antioxidant and antiproliferative activities of extracts from a variety of edible seaweeds. *Food Chem Toxicol* 44:1144–1150
- Kim, M-M., Ta, QV., Mendis, E., Rajapakse, N., Jung, W-K., Byun, H-G et al .2006. Phlorotannins in *Ecklonia cava* extract inhibit matrix metalloproteinase activity. *Life Sci* 79(15):1436–1443
- McChesney, JD., Venkataraman, SK., Henri, JT .2007. Plant natural products: back to the future or into extinction? *Phytochemistry* 68:2015–2022
- Peng, J., Yuan, JP., Wu, CF. et al .2011. Fucoxanthin, A marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Mar Drugs* 9:1806–1828
- Tanaka, T., Sugie, S. 2008. Inhibition of colon carcinogenesis by dietary non-nutritive compounds. *J Toxicol Pathol* 20:215–235
- Stevenson, JP., Sun, W., Gallagher, M., Johnson, R., Vaughn, D., Schuchter, L. et al .2002. Phase I trial of the cryptophycin analogue LY355703 administered as an intravenous infusion on a day 1 and 8 schedule every 21 days. *Clin Cancer Res* 8:2524–2529
- Luesch, H., Moore, RE., Paul, VJ., Mooberry, SL., Corbett, TH. 2001. Isolation of dolastatin 10 from the marine cyanobacterium *Symploca* species VP642 and total stereochemistry and biological evaluation of its analogue symplostatin 1. *J Nat Prod* 64 (7):907–910
- Bai, R., Verdier-Pinard, P., Gangwar, S., Stessman, CC., McClure, KJ., Sausville, EA., Pettit, GR., Bates, RB., Hamel, E. 2001. Dolastatin 11, a marine depsipeptide, arrests cells at cytokinesis and induces hyperpolymerization of purified actin. *Mol Pharmacol* 59(3):462–469
- Menna, M., Imperatore, C., D’Aniello, F., Aiello, A. 2013. Meroterpenes from marine invertebrates: structures, occurrence, and ecological implications. *Mar Drugs* 11(5):1602–1643
- Anand, TP., Bhat, AW., Shouche, YS., Roy, U., Siddharth, J., Sarma, SP .2006. Antimicrobial activity of marine bacteria associated with sponges from the waters off the coast of South East India. *Microbiol Res* 161(3):252–262