

مروری بر ترکیبات ضدسرطانی جدا شده از جلبک‌های دریایی

فائزه مرتضائی، آریا باباخانی*

گروه شیلات، دانشکده منابع طبیعی، دانشگاه گیلان، صومعه سرا، ایران.

*نویسنده مسئول arialashkan@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۱۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۲۸

چکیده

سرطان یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در انسان بوده و مواردی مانند استعمال دخانیات، تغذیه نادرست، اشعه‌ها، عوامل شیمیایی، جهش‌ها و عدم کارایی ژن‌های سرکوبگر تومور سبب پیشرفت آن می‌شوند. امروزه، رویکردهای موثر و پیشگیرانه‌ای شامل درمان هدفمند در سطح مولکولی توسط داروهای شیمیایی و یا ترکیباتی با پایه ارگانیک می‌توانند در درمان سرطان مفید باشند. اگرچه، به دلیل اثرات مخرب داروهای شیمیایی بر بافت‌های سالم، جستجوی راهکارهای درمانی جدید، ایمن‌تر، ارزان‌تر و دارای خاستگاهی طبیعی افزایش یافته است. در این رابطه، بسیاری از مطالعات بر جلبک‌های دریایی از قبیل سیانوباکتری‌ها، جلبک‌های سبز، قهوه‌ای و دینوفلاژله‌ها به‌عنوان منابع طبیعی و بالقوه متمرکز شده‌اند. ترکیبات اولیه و ثانویه تولید شده از آن‌ها شامل پلی‌ساکاریدهای مختلف، پلی‌فنول و ترپن‌ها بوده که به دلیل بروز برخی مکانیسم‌های سلولی مانند تحریک سیستم ایمنی، ارسال سیگنال‌های سلولی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی که به آپاتوز یا مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ختم می‌شوند، قادر به مهار سلول‌های جهش‌یافته و سرطانی هستند. در این راستا، مطالعه مروری حاضر بر انواع مختلف جلبک‌های دریایی بالقوه، متابولیت‌های تولیدی، اثرات ضدسرطانی و تحقیقات انجام شده در این رابطه تمرکز یافته است.

واژگان کلیدی: سمیت سلولی، ترکیبات فیتوشیمیایی، متابولیت‌های زیست‌فعال، جلبک‌های دریایی، مهار سرطان.

مقدمه

شامل ترکیبات جدا شده از ارگانسیم‌های یوکاریوتی فتوسنتزکننده‌ای به نام جلبک‌های دریایی هستند که در مناطق ساحلی یافت می‌شوند. این ارگانسیم‌ها، مسیرهای فیتوشیمیایی مهارکننده سرطان را فعال می‌کنند (Harada *et al.*, 1997). اجزای زیست‌فعال جدا شده از جلبک‌ها، خواه به شکل مستقیم و خواه با تحت‌تاثیر قرار دادن سیگنال‌های سلولی در حین فعالیت‌های آنزیمی از جمله پروتئین کیناز C، منجر به مرگ سلول‌های سرطانی خواهند شد (Sithrangaboopathy and Kathiresan, 2013). هدف از این مطالعه مروری، بررسی انواع مختلف جلبک‌های دریایی مستعد تولید متابولیت‌های ضد سرطانی، شناسایی و معرفی ترکیبات مشتق شده از آن‌ها با بیان ساختارهای شیمیایی و مرور برخی از مسیرهای بیوشیمیایی و مکانیسم‌های موثر در مهار سلول‌های سرطانی خواهد بود.

سرطان، دومین عامل مرگ و میر با رشدی غیرقابل کنترل در انسان است. از جمله دلایل خارجی به وجودآورنده این بیماری، استعمال دخانیات، تغذیه نادرست، اشعه‌ها، عوامل عفونی، شیمیایی و عوامل داخلی مانند جهش‌ها هستند (Abotaleb *et al.*, 2020). پیشرفت سرطان با عوامل عمده‌ای همچون رشد و تمایز کنترل نشده سلول‌های بدن، افزایش سیگنال تکثیر سلولی، متاستاز و یا مقاومت به مرگ سلولی قابل ارزیابی است (Hanahan and Weinberg, 2011). علاوه بر این، بروز این بیماری می‌تواند در اثر تغییرات اقلیمی، آب و هوا و روند گرمایش زمین افزایش یابد (Kathiresan and Sithrangaboopathy, 2008). از میان راهکارهای نوین در رابطه با پیشگیری سرطان، استفاده از محصولات تولید شده گیاهی در صنایع دارویی به مسئله‌ای مهم تبدیل شده است. این محصولات

انواع جلبک‌های دریایی

جلبک‌های سبز-آبی: اشکال عمومی و دریایی جلبک‌های سبز-آبی یا سیانوباکتری‌ها دربرگیرنده منابعی غنی از ترکیبات زیست‌فعال نوین مانند سیانوتوکسین‌هایی از قبیل آناتوکسین A، میکروسیستین و نودولارین بوده که دارای پتانسیل بالقوه‌ای در درمان سرطان مغز و استخوان هستند (Mahdi and Fariba, 2012). عصاره‌های استخراجی از *Nostoc muscorum* و *Oscillatoria sp.* به‌عنوان مهارکننده سلول‌های کارسینوما Ehrlich و سرطان هیپاتوسلولار انسانی (HepG2) عمل می‌کنند (Tripathi et al., 2012).

سایتونمین جدا شده از *Stigonema sp.* مهار کننده پروتئین سرین/ترئونین‌کیناز است (Stevenson et al., 2002a). این مولکول، رنگدانه سبز-زردی در پوشش خارج سلولی جلبک‌های سبز آبی خشکی‌زی و آبی است که تکثیر فیبروبلاست‌های انسانی و سلول‌های اندوتلیال را مهار می‌کند. بنابراین، آمینواسید سایتونمین به‌دلیل مهار آنزیم‌های پروتئین‌کیناز، مهار تکثیر و بروز پاسخ ضدالتهابی ممکن است ترکیب منحصر به فردی به حساب آید (Stevenson et al., 2002b). برخی از جلبک‌های دریایی منابع بالقوه‌ای از کمپلکس ویتامینی E و B هستند (Gustafson et al., 1989). نوعی پپتید خطی به نام میکروکولین A که از *Lyngbya majuscula* جدا سازی شده است، دارای ارتقای سیستم دفاعی بدن شده و واکنش لنفوسیت را در غلظت نانومولار تحت‌تاثیر قرار می‌دهد (Koehn et al., 1992).

ترکیب دیگری از همین جلبک به نام کوراسین A، از تکثیر سلول‌های سرطانی و فرآیند پلیمری شدن توبولین جلوگیری کرده و به‌شکل انتخابی جهت مهار سرطان‌های کولون، کلیه و سینه عمل می‌کند (Carte, 1996). مطالعات چشمگیری در زمینه برخی از متابولیت‌های ثانویه جلبک‌های سبز

آبی مانند بوروفیسین، کریپتوفیسین و سیانووپیرین وجود دارد. بوروفیسین نوعی متابولیت حاوی عنصر بور و جدا شده از جلبک *Nostoc linckia* و *N. spongiaeforme* است (Banker and Carmeli, 1998). این ترکیب، نوعی سم سلولی قوی علیه کارسینوما اپیدرموئید و آدنوکارسینوما کولورکتال در انسان تولید می‌کند (Davidson, 1995).

جلبک‌های سبز: سلول‌های سرطانی پرومیلوسیتیک در انسان (HL-60, BCRC 60027) و موش آزمایشگاهی (BALB/c) توسط آنزیم جداسازی شده از عصاره *Caulerpa microphysa* قابل‌کنترل هستند. مطالعات نشان می‌دهند که افزودن عصاره *C. microphysa* به سلول‌های HL-60 و WEHI-3 میزان تخریب DNA را در مقایسه با تیمار شاهد افزایش می‌دهد (Hui-Chiu et al., 2012). ترکیباتی از قبیل نیگریکانوئید A و B جدا شده از جلبک *Avrinvillea nigricans* فعالیت آنتی‌میتوتیک بالقوه‌ای علیه سلول‌های سرطان سینه در انسان (MCF-7) دارد (Williams et al., 2007). کاهالاید از دسته پپتیدهای خطی و حلقوی بوده که در گونه‌ای از سخت‌پوستان به نام *Elysiya rufenscens* از طریق مصرف جلبک دریایی *Bryopsis sp.* انباشته می‌شود. این پپتید در فاز دوم آزمایشات بالینی بر روی سرطان سینه و پروستات سبب تخریب غشای لیزوزومی و مرگ سلول‌های سرطانی شد (Contreras et al., 2019). برخی از ترکیبات جدا شده از *Cymodocea nodosa* شامل ایزوکیمودین و کیمودینول به‌طور موثر سبب سمیت سلولی شده و در تخریب سلول‌های سرطانی ریه نقش دارند (Konitza et al., 2008; Konitza et al., 2005). فنوفیتین، ترکیب کلروفیل‌دار و جدا شده از جلبک خوراکی سبز *Enteromorpha prolifera* بوده که دارای پتانسیل مهار تشکیل شیمیایی تومور پوست در

متابولیت‌های ثانویه و متعلق به راسته Dictyotales و Fucales هستند. عصاره‌های جلبک‌های قهوه‌ای از قبیل *Porphyra Laminaria japonica* و *Gelidium amansii tenera* و *Euchemacottonii* بسته به دوز مصرفی، سلول‌های سرطانی روده (AGS) و کولون (HT-29) را مهار می‌کنند (Cho et al., 1997). به دلیل مصرف برخی از آن‌ها مانند *Laminaria* در صنایع غذایی، وقوع سرطان سینه در ژاپن یک ششم زنان آمریکایی است. *Laminaria* و *Sargassum* در طب سنتی چین به منظور درمان سرطان موثر واقع شده است. *Undaria* و *Ecklonia* سال‌ها به عنوان منبع عنصر ید در ژاپن و چین مورد مصرف قرار می‌گرفت (Sithrangaboopathy and Kathiresan, 2013). پلی‌ساکاریدهای سولفات‌ها ایزوله شده از جلبک قهوه‌ای *Saccharina japonica* (با نام قبلی *Laminaria japonica*) و *Undaria pinnatifida* به طور موفقیت‌آمیزی قادر به مهار سلول‌های سرطانی سینه موسوم به T-47D و ملانوما (SK-MEL-28) هستند (Olesya et al., 2012). عصاره جلبکی *Sargassum oligocystum* فعالیت ضدسرطانی علیه سلول‌هایی موسوم به Daudi و K562 از خود نشان دادند. این نتایج نشان داد که عصاره آبی سرد جلبک *S. oligocystum* قابل مقایسه با عصاره‌های آبی گرم هستند (Zandi et al., 2010). برخی از گونه‌های دیگر جنس *Sargassum* شامل *S. fusiforme*، *S. kjellmanianum* و *S. lomentaria* دارای خواص محرک دستگاه ایمنی و ایجاد سمیت و مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی انسان هستند (Ogawa et al., 2004).

انواع ترکیبات جدا شده از جلبک‌های دریایی مهارکننده سلول‌های سرطانی: متابولیت‌های ثانویه در فرآیندهای فیزیولوژیک شامل فتوسنتز، تولیدمثل و تقسیم سلولی به طور غیر مستقیم نقش

موش صحرایی است (Okai and Higashi-Okai, 1997).

دینوفلاژلاتا: بسیاری از دینوفلاژله‌ها سمومی ترشح می‌کنند که بسیار قدرتمند بوده و در دوزهای پایین‌تر از مواد شیمیایی معمول، موثر واقع می‌شوند (García et al., 2007). متابولیت مالمانیسیپین A جدا شده از *Poteroiochromonas mathumensis* به شکل موثری پروتئین تیروزین‌کیناز (PTK) را مهار می‌کند (Chen et al., 1994). بسیاری از این جلبک‌ها قادر به تبدیل اسیدچرب‌هایی مانند آرشیدونیک اسید به اکوزانوئید و اکسی‌لیپین‌های پیچیده هستند. مشتقات آرشیدونیک‌اسید، نقش مهمی در حفظ هموستازی بدن پستانداران و جلوگیری از بیماری‌هایی از قبیل پسوریازیس، آرترئواسکلروسیس، بیماری قلبی، جراحات و سرطان دارند (Carte, 1996). اوکادائیک‌اسید، در بسیاری از جلبک‌های گونه *Procentrum P. acuminata* از قبیل *P. belizeanum*، *P. concavum*، *P. fortii* و *P. maculosum* حضور دارد. این اسید دارای سمیت متوسطی بوده با این حال، به شکل کارامدی قادر به مهار پروتئین فسفاتاز و سرطان است (Walker and Watson, 1992; Takai et al., 1987). ۱۹-پی‌اکادائیک‌اسید جداسازی شده از *P. belizeanum* یک مهارکننده پروتئینی قوی است (Cruz et al., 2007; Paz et al., 2008). دینوکروم‌های A و B، کارتنوئیدهای جدا شده از جلبک آب شیرین *Peridinium bipes* بوده که قادر به مهار سلول‌های تومور انسانی از قبیل GOTO (نوروبلاستوما) و OST (اوستئوسارکوما) است (Huang et al., 2004). پلی‌ساکارید سولفات‌ها تولید شده از *Gyrodinium impudicum* نوعی تحریک‌کننده سیستم ایمنی علیه پاسخ التهابی سلول در موش‌های آزمایشگاهی است (Yim et al., 2005).

جلبک‌های قهوه‌ای: جلبک‌های قهوه‌ای غنی از

B16 است (Abu *et al.*, 2015). فوکویدان جدا شده از جلبک‌های قهوه‌ای دارای فعالیت‌های بیولوژیک شامل بروز پاسخ ضد التهابی (Fitton, 2011)، ضد ویروسی (Mori *et al.*, 2012) و ضد توموری است (Kwak, 2014; Azuma *et al.*, 2012; Takeda *et al.*, 2012). همچنین، فلوروتانین‌های جدا شده از جلبک *Ecklonia cava* دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و خاصیت محافظت‌کنندگی در مقابل اشعه‌های رادیویی است (Nakamura *et al.*, 1996).

پلی فنول‌ها: پلی فنول‌ها نقش‌های بسیاری از قبیل مهار سرطان، مهار دیابت، آنتی‌اکسیدان و بروز پاسخ ضد التهابی دارند (Fernando *et al.*, 2016). ترکیباتی از قبیل فلوروگلوکوسینول و فلوروتانین‌ها و به عنوان زیرواحدهای فنولی موجود در ساختار پلی فنول‌ها در تعیین خواص فیزیولوژیک، بیولوژیک و شیمیایی رده‌های مختلف نقش دارند.

اسیدهای چرب:

اسیدهای چرب مشتق شده از جلبک‌های ماکرو، در حقیقت کربوکسیلیک‌اسیدهای آلیفاتیک دراز زنجیری هستند که به شکل‌های خطی، منشعب، اشباع و یا غیر اشباع دیده می‌شوند (Mohan *et al.*, 2015). اکسی‌لیپین، از جمله این ترکیبات لیپیدی مشتق شده از اسیدهای چرب چند زنجیره ای غیر اشباع بوده که سبب بروز پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل استرس‌های محیطی، فلزت سنگین و عوامل بیماری‌زای باکتریایی خواهد شد (Fontana *et al.*, 2007; Ritter *et al.*, 2008).

رنگدانه‌ها: جلبک‌های دریایی به‌عنوان ارگانسیم‌های فتوسنتزکننده، قادر به تولید بسیاری از رنگدانه‌ها از قبیل کلروفیل‌ها، کارتنوئیدها و فیکوبیلی‌پروتئین‌ها هستند. این رنگدانه‌ها رنگ اصلی جلبک را تعیین می‌کنند (Pérez *et al.*, 2016).

مکانیسم عمل جلبک‌های دریایی علیه

دارند (Fernando *et al.*, 2016). عوامل مختلفی اعم از دما، شوری، نور، اسیدیته، فیزیولوژی و میزان CO₂ تولیدی بر ترکیبات شیمیایی جلبک‌های دریایی اثر می‌گذارند (Trivedi *et al.*, 2015; He *et al.*, 2013a, b). جلبک‌های دریایی با به کارگیری مکانیسم‌های سازش‌پذیری و تولید برخی از متابولیت‌های ثانویه قادر به زنده ماندن در شرایط تنش‌زای محیطی هستند. این ترکیبات زیست‌فعال طبیعی و متابولیت‌ها شامل پلی‌ساکاریدها، اسیدهای چرب و استرول، پلی‌فنول‌ها، رنگدانه‌ها و ترپن‌ها هستند (Cheng *et al.*, 2010; Hultberg *et al.*, 2013). ترکیبات کاربردی جدا شده از بیومس جلبکی عمدتاً به شکل مکمل در صنایع غذایی استفاده می‌شوند (Show *et al.*, 2015; Chew *et al.*, 2017). این ترکیبات و چگونگی عملکرد برخی از آنها در جدول ۱ ارائه شده است.

پلی‌ساکاریدها: پلی‌ساکاریدها یکی از اجزای عمده دیواره سلولی انواع مختلفی از جلبک‌ها هستند. این ترکیبات تنظیم‌کننده سیستم ایمنی و بروز پاسخ آنتی‌اکسیدانی بوده و در اغلب جلبک‌های قهوه‌ای، سبز و قرمز وجود دارند (Kurniawati *et al.*, 2014). از جمله مشتقات پلی‌ساکاریدها می‌توان آگار، آلجینات، گالاکتان، کاراجینان، لامیناران، فوکویدان و اولوان‌ها را نام برد (شکل ۱). علاوه بر این، مطالعات بسیاری بر ویژگی‌های منحصراً به‌فرد متابولیت‌های تولیدی جلبک‌های دریایی تاکید داشته‌اند. برای مثال، جلبک *Sargassum fusiforme* وجود ترکیبات پلی‌ساکاریدی قادر به مهار تومورهای سرطانی است (Fan *et al.*, 2017). نوعی پلی‌ساکارید مرسوم به اسپاتان جدا شده از جلبک قهوه‌ای *Stoechospermum marginatum* به شکل موثری قادر به مهار ملانوما بدخیم است (Velatooru *et al.*, 2016). آسکوفیلان جدا شده از جلبک قهوه‌ای *Ascophyllum nodosum* در شرایط *in vivo* قادر به بروز فعالیت آنتی‌متاستاز سلول‌های ملانوما

جدول ۱- ترکیبات جدا شده از انواع مختلف جلبک‌ها و وظایف هر یک از آنها در مقابله با سلول‌های سرطانی (Sithrangaboopathy and Kathiresan, 2013).

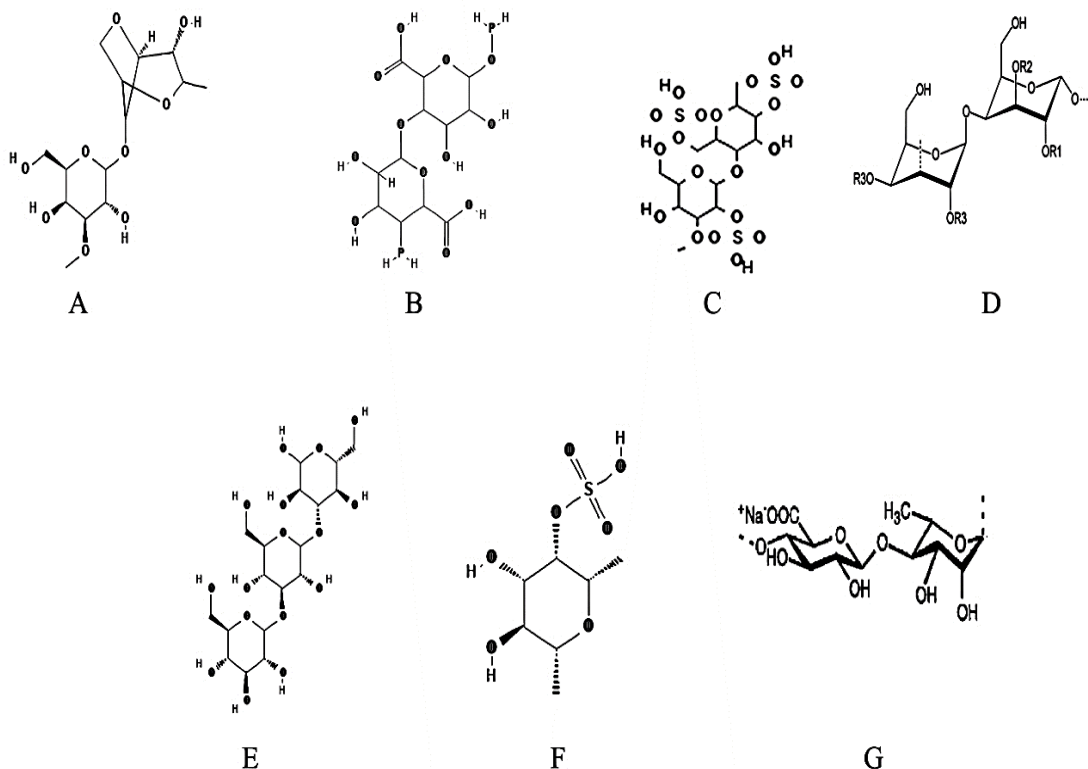
منابع	وظایف	ترکیبات استخراج شده	نوع جلبک
Stevenson <i>et al.</i> , 2002a,b	مهارکننده پروتئین سرین/ ترئونین کیناز، مکانیسم مهار تکثیر سلول‌های سرطانی	سایتونمین	<i>Stigonema</i> sp.
Tripathi <i>et al.</i> , 2012	دپسی پپتیدهای زنجیره‌ای سیتوتوکسیک	لاگونامید A	<i>L. majuscula</i>
Rickards <i>et al.</i> , 1999; Koehn <i>et al.</i> , 1992	ضدسرطان	کالوتریکسین	<i>Calothrix</i> sp.
Okai and Higashi-Okai, 1997	مهار تولید تومور در پوست موش صحرایی	فتوفیتین	<i>E. prolifera</i>
Burtin, 2003	تعدیل سیستم ایمنی	اولئیک‌اسید، پالمیتیک‌اسید، لینولئیک‌اسید، گاما لینولئیک اسید، DHA	<i>Chlorella vulgaris</i>
Haroun-Bouhedja <i>et al.</i> , 2002; Nakamura <i>et al.</i> , 2006	مهار متاستاز سلول سرطانی 13762 MAT در موش آزمایشگاهی و مهار سلول‌های تومور سرطان سینه در انسان	فوکویدان	<i>Sargassum thunbergii</i>
Sun <i>et al.</i> , 2006	سمیت سلولی قوی علیه لاین سلولی ملانومای انسانی A375-52	گراسیلاریوزید	<i>Gracillaria asiatica</i>

سلول‌های سرطانی

علی‌رغم تنوع مکانیسم‌های فعالیت جلبکی براساس ماهیت متابولیت‌های ثانویه تولیدی آن‌ها، چندین روش از قبیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تحریک سیستم ایمنی وجود داشته که منجر به القای مرگ سلولی خواهد شد (شکل ۲).

فعالیت آنتی‌اکسیدانی: مکانیسم‌های متعددی در زمینه مهار سرطان در شرایط *in vitro* و *in vivo* مورد بررسی قرار گرفته‌اند. حذف رادیکال‌های آزاد، مکانیسم عمده جلوگیری از آسیب ماکرومولکول توسط رادیکال‌های آزاد است. این روش بیانگر تولید تومورهای سرطانی از طریق جایگاه‌های پرواکسیدان بوده و معمولا در پی عدم اصلاح رشته DNA و پیشرفت وقوع سرطان توسعه می‌یابد. منابع اصلی استرس اکسیداتیو، تخریب پروتئین، چربی و DNA، ارگانیک‌های اکسیژن فعال (ROS)، ارگانیک‌های نیتروژن فعال (RNS)، رادیکال هیدروکسیل (OH)، هیدروژن پراکسید (H₂O₂)، سوپراکسید (O₂•⁻)، نیتریک اکسید (NO)، پروکسینیتريت (-ONOO) و سایر مواد هستند (Orrenius *et al.*, 2007). ROS و RNS قادرند تا با اثر بر DNA یا تنظیم مسیره‌های

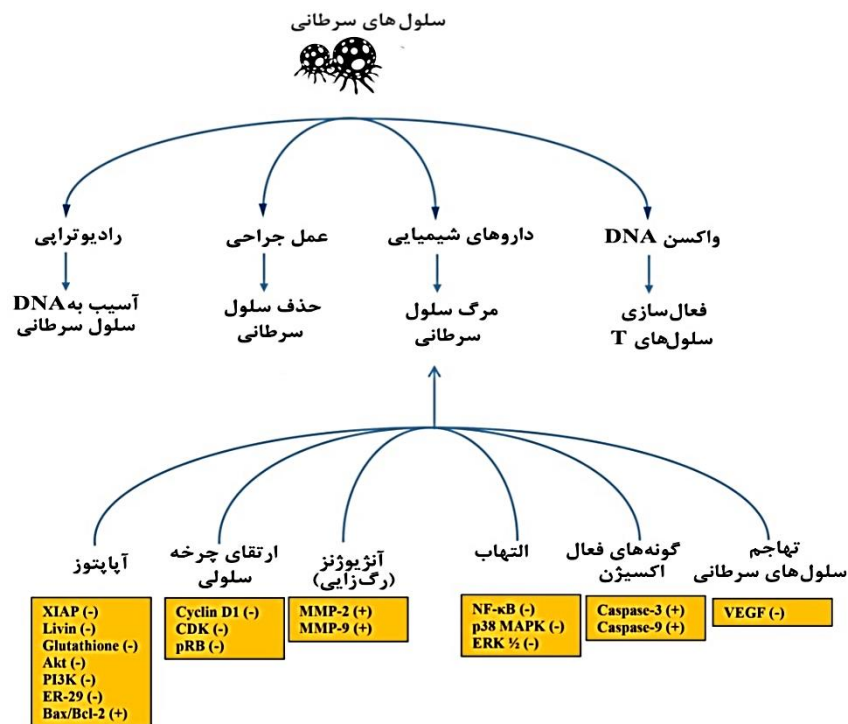
رمزگذاری ژنوم، در افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی شرکت کنند. تشکیل تومور می‌تواند با اثر رادیکال‌های آزاد بر مسیرهای ایمونولوژیک از جمله عدم تنظیم پاسخ التهابی تدریجی و رهاسازی سیتوکینازها از طریق ماکروفاژ رخ دهد (Karin, 2006). آنتی‌اکسیدان‌ها سبب عدم پراکسیده شدن چربی و ارتقای مکانیسم دفاعی سلول‌های زنده علیه آسیب‌های اکسیداتیو خواهند شد و با مهار رادیکال‌های آزاد، نقش موثری در سرطان داشته و عمدتاً از طریق جیره جذب می‌شوند (Matsukawa *et al.*, 1997). جلبک‌های دریایی منبع قابل توجهی از آنتی‌اکسیدان و عوامل ضدسرطانی است (Athukorala *et al.*, 2003). اثرات آن‌ها از طریق مهار گونه‌های ROS و دتوکسیفیکیشن پروتئین‌ها (مهار سموم پروتئینی) است (Jun *et al.*, 2001). بنابراین، منابع جلبکی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی به‌دلیل اینکه فاقد عوارض جانبی بوده و قادر به استفاده در مصارف پزشکی و غذایی هستند، می‌توانند جایگزین مطمئنی برای آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی تلقی شوند.



شکل ۱- ساختار شیمیایی مشتقات پلی ساکاریدی ضد سرطانی جدا شده از جلبک‌های دریایی. براساس شکل بالا A: آگار (CID: ۷۱۵۷۱۵۱۱)، B: آلژینات (CID: ۱۳۱۷۰۴۳۲۸)، C: کاراگینان (CID: ۶۸۵۰۷۶۶)، D: گالاکتان (Glauer *et al.*, 2009)، E: لامینارین (CID: ۴۳۹۳۰۶)، F: فوکویدان (CID: ۹۲۰۲۳۶۵۳) و G: اولوان (Lahaye and Robic, 2007).

Launay *et al.*,) می‌شوند Bcl-2 سازماندهی می‌شوند (2005). امروزه ۱۴ آنزیم کاسپاز شناسایی شده است که از این میان، ۷ مورد مسئول مرگ سلولی و بقیه واسطه‌های پاسخ التهابی سیستم ایمنی هستند. مرگ سلولی دارای سه مرحله فعال‌سازی، اجرا و تخریب سلول است (Fan *et al.*, 2005). بسیاری از مواد فیتوشیمیایی جدا شده از جلبک‌ها منجر به مرگ سلولی می‌شوند. برای مثال، دو گروه عمده از سیانوباکتری‌های خوراکی از قبیل اسپیرولینا و *Aphanizomenon flosaquae* (AFA) (Hart *et al.*, 2007)، مرگ سلولی لاین سلول‌های سرطان میلوئید خفیف (Subhashini *et al.*, 2004) و انواع دیگری از سرطان‌ها (Basha *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2010) را القا می‌کند. پلی‌ساکارید و پلی‌فنول‌های خام حاصل از استخراج آنزیمی جلبک *E. cava* سبب مهار تکثیر لاین سلول‌های سرطانی

القای مرگ سلولی: برای اولین بار در سال ۱۸۴۲ شخصی به نام Carl Vogt نظریه مرگ سلول‌های طبیعی را بیان کرد. واژه مرگ سلولی منشا یونانی داشته و در اصل به معنای تکامل و پیشرفت امراضی از قبیل سرطان است (Sithrangaboopathy and Kathiresan, 2013). مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در شرایط نامطلوب روی می‌دهد. این فرآیند ضروری از طریق عامل محرک داخلی یا خارجی شروع می‌شود و اهمیتی اساسی در حفظ هموستازی بافت ارگانیسم‌های پرسلولی دارد. عوامل مختلفی مانند مولکول‌های فرستنده، گیرنده‌ها، آنزیم‌ها و تنظیم‌کننده‌های ژنی، روند مرگ سلولی را تعیین می‌کنند. در میان آن‌ها، پروتئین p53 و سیستم سیگنال‌یابی آپشار کاسپاز عوامل اولیه ایجاد مرگ سلولی هستند که توسط مولکول‌های مختلف مانند پروتئین مرگ سلولی (IAP) و پروتئین‌های خانواده



شکل ۲- روش‌های رایج در جلوگیری از سرطان و مکانیسم‌های سلولی ضدسرطانی ترکیبات پلی‌ساکاریدی جدا شده از جلبک‌های دریایی برگرفته از (Sanjeeva *et al.*, 2017). (-) نشان‌دهنده مهار سیگنال‌های مولکولی و بیان پروتئین‌ها و (+) نشان‌دهنده ارتقای تنظیم سیگنال‌های مولکولی و بیان پروتئین‌ها در هر یک از موارد گفته شده توسط پلی‌ساکاریدهای جلبکی است.

تقسیم می‌کند که سپس با میتوکندری باند شده و منجر به رهاسازی سیتوکروم C به درون سیتوسل خواهد شد (Hersey and Zhang, 2001). مسیر دوم شامل مولکول‌های گیرنده فاس بوده که در سیستم ایمنی نقش مهمی ایفا می‌کنند. آن‌ها آنتی‌بادی‌های خود به خودی را حذف و سلول‌های تومور ساز و عفونی را به حداقل می‌رسانند. پلی‌ساکاریدهای سولفات‌ه‌جلبکی با اثر بر ایمنی ذاتی سبب کاهش پاسخ التهابی اولیه یا شرایط دیگر مانند واکنش‌های آلرژیک می‌شوند. علاوه بر این، شواهدی مبنی بر تنظیم مستقیم پاسخ ایمنی ذاتی از طریق پیوند با گیرنده‌های تعیین الگو مانند گیرنده مانوز و ناقوسی شکل موجود در سلول‌های بیگانه‌خوار مانند ماکروفاژ وجود دارد (Chen *et al.*, 2008).

ساکاریدهای حاصل از جنس اسپیرولینا که سال‌ها به‌عنوان مکمل مورد مصرف قرار گرفته‌اند، هیچ گونه عوارض جانبی را به دنبال نداشته و منبعی از

می‌شود. این عصاره‌ها با القای روند مرگ سلولی در بدن، سبب مهار تکثیر سلول CT-26، آسیب به DNA و پروتئین‌ها خواهد شد. آسیب به DNA سبب مهار سیگنال‌رسانی، آسیب به پروتئین و بروز اختلال در هموستازی می‌شود که در این صورت مرگ سلولی تسهیل خواهد شد (Li *et al.*, 2010).

تحریک سیستم ایمنی

برخی مکانیسم‌های دفاعی می‌توانند سلول‌های نامتعارف از قبیل سلول‌های سرطانی را از بین ببرند. مرگ سلولی، سیستم ایمنی را از دو مسیر شامل تولید سلول‌های کشنده طبیعی و گیرنده فاس تحریک می‌کند. در مسیر اول، سلول هدف با لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) یا سلول کشنده طبیعی در تماس است. این سلول‌ها گرانول‌های حاوی پرفورین را اگزوسیتوز کرده و آنزیم‌هایی را به درون سلول هدف وارد می‌کنند. گرانزیم B به منظور تولید رشته tBID، BID را

(Jimeno *et al.*, 2004). با این حال، توسعه این ترکیبات مفید به دلیل فقدان پیشینه درمانی در مقایسه با زیستگاه خشکی در مرحله بدوی خود قرار دارد. در طی چند دهه اخیر، تلاش‌های چشمگیری در زمینه تجاری‌سازی و گسترش اطلاعات آکادمیک در زمینه جداسازی و شناسایی ترکیبات مشتق شده از گونه‌های مختلف مخصوصاً بی‌مهرگان ارائه شده است (Kathiresan and Sithrangaboopathy, 2010).

جلبک‌های دریایی خوراکی به دلیل افزایش سلامتی و کاربرد در طب سنتیو منبعی بالقوه از تولید ترکیبات زیست‌فعال و با ارزش دارویمورد توجه محققین قرار گرفته‌اند. این جلبک‌ها به‌طور عمده در زمینه تحقیقات فارماکولوژی به‌ویژه توسعه درمان‌های سرطان مفید واقع شده‌اند. از این‌رو، انجام مطالعات بیشتر و گسترده‌تر در زمینه بررسی اثرات مختلف متابولیت‌ها و ترکیبات جداسده از جلبک‌ها بر مهار سلول‌های سرطانی و جایگزین نمودن آن‌ها به جای عناصر شیمیایی و سنتتیک در صنایع دارویی ضروری و حائز اهمیت تلقی می‌شود.

توصیه ترویجی

با افزایش استفاده از محصولات سازگار با محیط‌زیست، تلاش‌های بسیاری در زمینه ارزیابی پتانسیل ترکیبات زیست‌فعال مشتق شده از ماکروجلبک‌ها در صنایع غذایی، آرایشی و دارویی شده است. از جمله مزایای جلبک‌های دریایی نسبت به گیاهان خشکی‌زی، وجود ویژگی‌های متنوع، رشد سریع، پرورش در آب شور، متابولیت‌های زیست‌فعال و حفظ منابع ارزشمند آب شیرین است. با این حال، استخراج عوامل زیستی مفید از جلبک‌ها، هزینه‌بر بوده و نیازمند دقت و تجربه بسیاری است. همچنین، تجاری‌سازی این محصولات نیازمند دست‌یابی به دانش فنی، توسعه تکنولوژی، بررسی سطوح استاندارد و کارایی است (Hafting *et al.*, 2015). از جمله اقدامات در زمینه افزایش کارایی ترکیبات

ترکیبات ارتقاء دهنده سیستم ایمنی است (Gershwin and Belay, 2008). ملانوما، جز رایج‌ترین و مهاجم‌ترین انواع سرطان پوست بشمار می‌رود (Wang *et al.*, 2017). عوامل محیطی مانند نور خورشید و ژنتیک در این نوع سرطان دخیل هستند (Garbe and Leiter, 2009). با وجود ضرورت درمان‌های شیمیایی، جراحی و رادیوتراپی در این زمینه، داروهای شیمیایی مورد استفاده اغلب سبب سمیت سلولی حاد و عوارض جانبی هستند که برای سایر اندام‌های بدن مضر بوده و در نتیجه کیفیت زندگی و طول عمر فرد بیمار را کاهش می‌دهند. مصرف عصاره اسپیرولینا سبب ارتقای فعالیت سلول‌کشنده طبیعی، حذف تومور در طول مسیر MyD88 و ایجاد فعالیت ضدتومور در هنگام ایمونوتراپی ملانوما خواهد شد (Akao *et al.*, 2009). کمپلکس‌های پلی‌ساکاریدی جداسده از جلبک *Chlorella yrenoidosa* دربرگیرنده گلوکز و ترکیبی از گالاکتوز، رامنوز، مانوز و آربینوز است. این کمپلکس‌ها محرک سیستم ایمنی بوده و نفوذ برخی پاتوژن‌ها از قبیل *Listeria monocytogenes* و *Candida albicans* را به بدن مهار می‌کنند (Spolaore *et al.*, 2006). اجزای اصلی و مهم جلبک کلرلا شامل ۱ و ۳ بتاگلوکانبده که محرک ایمنی فعال، مهارکننده رادیکال آزاد و کاهنده چربی خون به حساب می‌آید. برخی مولکول‌های سبک مانند α -کاراجینان جداسده از جلبک *Chondrus ocellatus* و یا ترکیب مالینگامید جدا شده از *L. majuscula* نیز دارای پتانسیل سمیت سلولی و محرک بالقوه سیستم ایمنی هستند (Burja *et al.*, 2001; Zhou *et al.*, 2006).

نتیجه‌گیری

اکوسیستم‌های دریایی دارای منابع با ارزشی از ترکیبات زیست‌فعال هستند که انتظار می‌رود در آینده، ۹۵ درصد از بیوسفر را تشکیل دهند)

- A-D, cyclic hexapeptides from the cyanobacterium *nostoc spongiaeforme* var. *tenue*. *Journal of Natural Products* 61, 1248-1251.
- Basha O.M., Hafez R.A., El-Ayouty Y.M., Mahrous K.F., Bareedy M.H., Salama A.M. 2008. C-Phycocyanin inhibits cell proliferation and may induce apoptosis in human HepG2 cells. *Egyptian Journal of Immunology* 15, 161-167.
- Burja A.M., Banaigs B., Mansour E.A., Burgess J.G., Wright P.C. 2001. Marine cyanobacteria a profile source of natural products. *Tetrahedron* 57, 9347-9377.
- Burtin P. 2003. Nutritional value of seaweeds. *Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry* 2, 498-503.
- Carte B.K. 1996. Biomedical potential of marine natural products. *Bioscience* 46, 271-286.
- Charrier B., Rolland E., Gupta V., Reddy C.R.K. 2015. Production of genetically and developmentally modified seaweeds, exploiting the potential of artificial selection techniques. *Frontiers in Plant Science* 6, 127.
- Chen D., Wu X.Z., Wen Z.Y. 2008. Sulfated polysaccharides and immune response, promoter or inhibitor? *Panminerva Medica* 50, 177-183.
- Chen J., Gerwick W.H., Shatzman R., Laney M. 1994. Isorawsonol and related IMP dehydrogenase inhibitors from the tropical green alga *Avrainvillea rawsonii*. *Journal of Natural Products* 57, 947-952.
- Cheng Y.L., Juang Y.C., Liao G.Y., Ho S.H., Yeh K.L., Chen C.Y., Chang J.S., Liu, J.C., Lee D.J. 2010. Dispersed ozone flotation of *Chlorella vulgaris*. *Bioresource Technology* 101, 9092-9096.
- Chew K.W., Yap J.Y., Show P.L., Suan N.H., Juan J.C., Ling T.C., Lee D.J., Chang J.S. 2017. Microalgae biorefinery, high value products perspectives. *Bioresource Technology* 229, 53-62.
- Cho E.J., Rhee S.H., Park K.Y. 1997. Antimutagenic and cancer cell growth inhibitory effects of seaweeds. *Journal of Food Science and Nutrition* 2, 348-353.
- Contreras N., Alvíz A., Torres J., Uribe S. 2019. *Bryopsis* spp.: Generalities, Chemical and Biological Activities. *Pharmacognosy Reviews* 13, 63-70.
- Cruz P.G., Daranas A.H., Fernandez J.J., زیست فعال استفاده از روش های انتقال ژنومی است (Charrier et al., 2015). این مسئله به علت فقدان اطلاعات کافی در زمینه مکانیسم های تنظیم و انتقال ژن ترکیبات جلبکی، نیازمند بررسی بیشتری است. این ترکیبات در مقایسه با ترکیبات سنتتیک دارای حداقل عوارض خطرناک و مضر برای مصرف کننده بوده و در بسیاری از مناطق قابلیت دسترسی دارند. از این رو، توسعه تحقیقات در زمینه تولید زی توده های جلبکی در مقیاس های کوچک و انبوه، ابداع روش های نوین در زمینه استخراج ترکیبات مفید و با ارزش و بررسی ابعاد مختلف از جمله مزایا و معایب استفاده از متابولیت ها در صنایع دارویی، به پژوهشگران و افراد با تجربه در این صنعت توصیه می شود.
- منابع**
- Abotaleb M., Liskova A., Kubatka P., Büsselberg D. 2020. Therapeutic potential of plant phenolic acids in the treatment of cancer. *Biomolecules* 10, 221-243.
- Abu R., Jiang Z., Ueno M., Isaka S., Nakazono S., Okimura T., Oda T. 2015. Anti-metastatic effects of the sulfated polysaccharide ascophyllan isolated from *Ascophyllum nodosum* on B16 melanoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 458, 727-732.
- Akao Y., Ebihara T., Masuda H. 2009. Enhancement of antitumor natural killer cell activation by orally administered spirulina extract in mice. *Cancer Science* 100, 1494-1501.
- Athukorala Y., Lee K.W., Song C.B., Ahn C.B., Shin T.S., Cha Y.J., Shahidi F., Jeon Y.J. 2003. Potential antioxidant activity of marine red alga *Grateloupia filicina* extracts. *Journal of Food Lipids* 10, 251-263.
- Azuma K., Ishihara T., Nakamoto H., Amaha T., Osaki T., Tsuka T., Morimoto M. 2012. Effects of oral administration of fucoidan extracted from *Cladosiphon okamuranus* on tumor growth and survival time in a tumor-bearing mouse model. *Marine Drugs* 10, 2337-2348.
- Banker R., Carmeli S. 1998. Tenuecyclamides

- marine bacterium. *Journal of the American Chemical Society* 111, 7519-7524.
- Hanahan D., Weinberg R.A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674.
- Hafting J.T., Craigie J.S., Stengel D.B., Loureiro R.R., Buschmann A.H., Yarish C., Critchley A.T. 2015. Prospects and challenges for industrial production of seaweed bioactives. *Journal of Phycology* 515, 821-837.
- Harada H., Noro T., Kamei Y. 1997. Selective antitumor activity *in vitro* from marine algae from Japan coasts. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 20, 541-546.
- Haroun-Bouhedja F., Lindenmeyer F., Lu H., Soria C., Jozefonvicz J., Boissonvidal, C. 2002. *In vitro* effects of fucans on DA-MB231 tumor cell adhesion and invasion. *Anticancer Research* 22, 2285-2292.
- Hart N., Zasko L.A., Patterson K.M., Drapeau C., Jensen, G.S. 2007. Natural killer cell activation and modulation of chemokine receptor profile *in vitro* by an extract from the cyanophyta *Aphanizomenon flosaquae*. *Journal of Medicinal Food* 10, 435-441.
- He P.J., Mao B., Lee F., Shao L.M., Lee D.J., Chang J.S. 2013a. The combined effect of bacteria and *Chlorella vulgaris* on the treatment of municipal wastewaters. *Bioresource Technology* 146, 562-568.
- He P.J., Mao B., Shen C.M., Shao L.M., Lee D.J., Chang J.S. 2013b. Cultivation of *Chlorella vulgaris* on wastewater containing high levels of ammonia for biodiesel production. *Bioresource Technology* 129, 177-181.
- Hersey P., Zhang X.D. 2001. How melanoma cells evade trail-induced apoptosis. *Nature Reviews Cancer* 1, 142-150.
- Huang X.C., Zhao D., Guo Y.W., Wu H.M., Lin L.P., Wang Z.H., Ding J., Lin Y. 2004. Lingshuiol, A novel polyhydroxyl compound with strongly cytotoxic activity from the marine dinoflagellate *amphidinium sp.* *Bioorg. ACS Medicinal Chemistry Letters* 14, 3117-3120.
- Hui-Chiu L., Su-Tze C., Mei-Yu C., Tzu-Yen L., Wann-Sheng T., Tsai-Hsin C. 2012. The effects of *Caulerpa microphysa* enzyme-digested extracts on ACE-inhibitory activity and *in vitro* anti-tumour properties. *Food Chemistry* 134, 2235-2241.
- Hultberg M., Carlsson A.S., Gustafsson S. Norte M. 2007. 19-epi-okadaic acid, a novel protein phosphatase inhibitor with enhanced selectivity. *Organic Letters* 9, 3045-3048.
- Davidson B.S. 1995. New dimensions in natural products research: cultured marine microorganisms. *Current Opinion in Biotechnology* 6, 284-291.
- Fan S., Zhang J., Nie W., Zhou W., Jin L., Chen X., Lu J. 2017. Antitumor effects of polysaccharide from *Sargassum fusiforme* against human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology* 102, 53-62.
- Fan T.J., Han L.H., Cong R.S., Liang J. 2005. Caspase family proteases and apoptosis. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 37, 719-727.
- Fernando I.S., Kim M., Son K.T., Jeong Y., Jeon Y.J. 2016. Antioxidant activity of marine algal polyphenolic compounds: a mechanistic approach. *Journal of Medicinal Food* 197, 615-628.
- Fitton J.H. 2011. Therapies from fucoidan; multifunctional marine polymers. *Marine Drugs* 10, 1731-1760.
- Fontana A., d'Ippolito G., Cutignano A., Romano G., Lamari N., Gallucci A.M., Ianora A. 2007. Lox-induced lipid peroxidation mechanism responsible for the detrimental effect of marine diatoms on zooplankton grazers. *ChemBioChem* 8, 1810-1818.
- Garbe C., Leiter U. 2009. Melanoma epidemiology and trends. *Clinics in Dermatology* 271, 3-9.
- Garcia C.F., Gallardo R.J., Sánchez M.A., Cerón G.M.C., Belarbi E.H., Chisti Y., Grima E. 2007. Biotechnological significance of toxic marine dinoflagellates. *Biotechnology Advances* 25, 176-194.
- Gershwin M.E., Belay A. 2008. *Spirulina in Human Nutrition and Health*. CRC Press. Boca Raton, Fla. USA. 313 p.
- Glauser B.F., Rezende R.M., Melo F.R., Pereira M.S., Francischetti I.M., Monteiro R.Q., Rezaie A.R., Mourão P.A. 2009. Anticoagulant activity of a sulfated galactan: Serpin-independent effect and specific interaction with factor Xa. *Thrombosis and Haemostasis* 102, 1183-1193.
- Gustafson K., Roman M., Fenical W. 1989. The microlactins, a novel class of antiviral and cytotoxic macrolides from deep-sea

- Li B., Chu X., Gao M., Li W. 2010. Apoptotic mechanism of MCF-7 breast cells *in vivo* and *in vitro* induced by photodynamic therapy with C-phycoyanin. *Acta Biochimica. et Biophysica Sinica* 42, 80-89.
- Mahdi E., Fariba K. 2012. Cancer treatment with using cyanobacteria and suitable drug delivery system. *Annals of Biological Research* 3, 622-627.
- Matsukawa R., Dubinsky Z., Kishimoto E., Masak K., Masuda Y., Takeuchi T., Chihara M., Yamamoto Y., Niki E., Karube I. 1997. A comparison of screening methods for antioxidant activity in seaweeds. *Journal of Applied Phycology* 9, 29-35.
- Mohan S.V., Rohit M.V., Chiranjeevi P., Chandra R., Navaneeth B. 2015. Heterotrophic microalgae cultivation to synergize biodiesel production with waste remediation: Progress and perspectives. *Bioresource Technology* 184, 169-178.
- Mori N., Nakasone K., Tomimori K., Ishikawa C. 2012. Beneficial effects of fucoidan in patients with chronic hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterol* 18, 2225-2230.
- Nakamura T., Nagayama K., Uchida K., Tanaka R. 1996. Antioxidant activity of phlorotannins isolated from the brown alga *Eisenia bicyclis*. *Fisheries Science* 62, 923-926.
- Nakamura T., Suzuki H., Wada Y., Kodama T., Doi T. 2006. Fucoidan induces nitric oxide production via p38 mitogen-activated protein kinase and NF- κ B dependent signaling pathways through macrophage scavenger receptors. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 343, 286-294.
- Ogawa A., Murakami C., Kamisuki S., Kurigama I., Yoshida H., Sugawara F., Mizushima Y. 2004. Pseudodefectusin, A novel isochroman derivative from *Aspergillus pseudodeflectusa* parasite of the seaweed, *Sargassum Fusiforme*, as a selective human cancer cytotoxin. *Bioorg. ACS Medicinal Chemistry Letters* 14, 3539-3543.
- Okai Y., Higashi-Okai K. 1997. Potent anti-inflammatory activity of pheophytin-A derived from edible green algae *Enteromorpha prolifera* sujiao-nori. *International Immunopharmacology* 19, 2013.
- Treatment of drainage solution from hydroponic greenhouse production with microalgae. *Bioresource Technology* 136, 401-406.
- Jimeno J., Faircloth G., Fernandez Sousa-Faro J.M., Scheuer P., Rinehart, K. 2004. New marine derived anticancer therapeutics a journey from the sea to clinical trials. *Marine Drug* 2, 14-29.
- Jun W.J., Han B.K., Yu K.W., Kim M.S., Chang I.S., Kim H.Y., Cho H.Y. 2001. Antioxidant effects of *Origanum majorana* L. on superoxide anion radicals. *Food Chemistry* 75, 439-444.
- Karin M. 2006. Tracking the road from inflammation to cancer: The critical role of IkappaB kinase. IKK. *The Harvey Lectures* 102, 133-151.
- Kathiresan K., Sithrangaboopathy N. 2008. Effect of temperature on carcinogenesis in hamster cheek pouch HCP carcinoma. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 26, 147-149.
- Koehn F.E., Longley R.E., Reed J.K. 1992. Microcolin A and B, new immunosuppressive peptides from the blue-green alga *Lyngbya majuscula*. *Journal of Natural Products* 55, 613-619.
- Konitza I., Stavri M., Zloh M., Vagias C., Gibbons S., Roussis V. 2008. New metabolites with antibacterial activity from the marine angiosperm *Cymodocea nodosa*. *Tetrahedron* 64, 1696-1702.
- Konitza I., Vagias C., Jakupovic J., Moreau D., Roussakis C., Roussis V. 2005. Cymodienol and cymodiene: new cytotoxic diarylheptanoids from the seagrass *Cymodocea nodosa*. *Tetrahedron* 46, 2845-2847.
- Kurniawati H.A., Ismadji S., Liu J.C. 2014. Microalgae harvesting by flotation using natural saponin and chitosan. *Bioresource Technology* 166, 429-434.
- Kwak J.Y. 2014. Fucoidan as a marine anticancer agent in preclinical development. *Marine Drugs* 12(2), 851-870.
- Lahaye M., Robic A. 2007. Structure and functional properties of ulvan, a polysaccharide from green seaweeds. *Biomacromolecules* 8, 1765-1774.
- Launay S., Hermine O., Fontenay M., Kroemer G., Solary E., Garrido C. 2005. Vital functions for lethal caspases. *Oncogene* 24, 5137-5148.

- Spolaore P., Joannis-Cassan C., Duran E. Isambert A. 2006. Commercial applications of microalgae. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 101, 87-96.
- Stevenson C.S., Capper E.A., Roshak A.K., Marquez B., Eichman C., Jackson J.R., Mattern M., Gerwick W.H., Jacobs R.S., Marshall L.A. 2002b. The identification and characterization of the marine natural product scytonemin as a novel antiproliferative pharmacophore. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 303, 858-866.
- Stevenson C.S., Capper E.A., Roshak A.K., Marquez B., Grace K., Gerwick W.H., Jacobs R.S., Marshall L.A. 2002a. Scytonemin a marine natural product inhibitor of kinases key in hyper proliferative. *Inflammation Research* 51, 112-114.
- Subhashini J., Mahipal S.V.K., Reddy M.C., Reddy M.M., Rachamalla A., Reddanna P. 2004. Molecular mechanisms in C-Phycocyanin induced apoptosis in human chronic myeloid leukemia cell line-K562. *Biochemical Pharmacology* 68, 453-462.
- Sun Y., Xu Y., Liu K., Hua H., Zhu H., Pei Y. 2006. Gracilarioside and gracilamides from the red alga *Gracilaria asiatica*. *Journal of Natural Products* 69, 1488-1491.
- Takai A., Bialojan C., Troschka M., Ruegg J.C. 1987. Smooth Muscle Myosin phosphatase inhibition and force enhancement by black sponge toxin. *FEBS Letters* 217, 81-84.
- Takeda K., Tomimori K., Kimura R., Ishikawa C., Nowling T.K., Mori N. 2012. Anti-tumor activity of fucoidan is mediated by nitric oxide released from macrophages. *International Journal of Oncology* 40, 251-260
- Tripathi A., Fang W., Leong D.T., Tan L.T. 2012. Biochemical studies of the lagunamides, potent cytotoxic cyclic depsipeptides from the marine *Cyanobacterium iyngbya majuscule*. *Marine Drug* 10, 1126-1137.
- Trivedi J., Aila M., Bangwal D.P., Kaul S., Garg M.O. 2015. Algae based biorefinery How to make sense? *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 47, 295-307.
- Velatooru L.R., Baggu C.B., Janapala V.R. 2016. Spatane diterpinoid from the brown 355-358.
- Olesya V.S., Dariya V.T., Svetlana P.E., Tatyana N.Z. 2012. Structural characteristics and biological activity of fucoidans from the brown algae *Alaria* sp. and *Saccharina japonica* of different reproductive status. *Chemistry and Biodiversity* 9, 817-828.
- Orrenius S., Gogvadze V., Zhivotovsky B. 2007. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 47, 143-183.
- Paz B., Daranas A.H., Cruz P.G., Riobo P., Franco J.M., Norte M., Fernandez J.J. 2008. Identification of 19-epi-okadaic acid, a new diarrhetic shellfish poisoning toxin, by liquid chromatography with mass spectrometry. *Toxicon* 50, 225-235.
- Pérez M.J., Falqué E., Domínguez H. 2016. Antimicrobial action of compounds from marine seaweed. *Marine Drugs* 14, 52-90.
- Rickards R.W. Rothschild J.M., Willis A.C. 1999. Calothrixins A and B, novel pentacyclic metabolites from *Calothrix cyanobacteria* with potent activity against malaria parasites and human cancer cells. *Tetrahedron* 55, 13513-13520.
- Ritter A., Goullitquer S., Salaün J.P., Tonon T., Correa J.A., Potin P. 2008. Copper stress induces biosynthesis of octadecanoid and eicosanoid oxygenated derivatives in the brown algal kelp *Laminaria digitata*. *New Phytologist* 180, 809-821.
- Sanjeeva K.A., Lee J.S., Kim W.S., Jeon Y.J. 2017. The potential of brown-algae polysaccharides for the development of anticancer agents: An update on anticancer effects reported for fucoidan and laminaran. *Carbohydrate Polymers* 177, 451-459.
- Show K.Y., Lee D.J., Tay J.H., Lee T.M., Chang J.S. 2015. Microalgal drying and cell disruption Recent advances. *Bioresource Technology* 184, 258-266.
- Sithrangaboopathy N., Kathiresan, K. 2010. Anticancer drugs from marine flora: An overview. *Journal of Oncology* 4, 1-18.
- Sithrangaboopathy N., Kathiresan K. 2013. Anticancer agents derived from marine algae. In: H. Dominguez (Ed.). *Functional ingredients from algae for foods and nutraceuticals*. Woodhead Publishing Limited. Sawston. UK. pp. 307-337.

- algae, *Stoechospermum marginatum* induces apoptosis via ROS induced mitochondrial mediated caspase dependent pathway in murine B16F10 melanoma cells. *Molecular Carcinogenesis* 55, 2222-2235.
- Walker T.R., Watson S.B. 1992. Okadaic acid inhibits activation of phospholipase C in human platelets by mimicking the actions of protein kinases A and C. *British Journal of Pharmacology* 105, 627-631.
- Wang H., Li X., Lee D., Chang J. 2017. Potential biomedical applications of marine algae. *Bioresource Technology* 244, 1407-1415.
- Williams D.E., Sturgeon C.M., Roberge M., Andersen, R.J. 2007. Nigrinosides A and B, antimitotic glycolipids isolated from the green alga *Avrainvillea nigricans* collected in Dominica. *Journal of The American Chemical Society* 129, 5822-5823.
- Yim J.H., Son E., Pyo S., Lee H.K. 2005. Novel sulfated polysaccharide derived from red-tide microalga *Gyrodinium impudicum* strain KG03 with immunostimulating activity *in vivo*. *Marine Biotechnology* 7, 331-338.
- Zandi K., Tajbakhsh S., Nabipour I., Rastian Z., Yousefi F., Sharafian S., Sartavi K. 2010. *In vitro* antitumor activity of *Gracilaria corticata*, a red alga, against Jurkat and molt-4 human cancer cell lines. *American Journal of Biotechnology* 9, 6787-6790.
- Zhou G., Sheng W., Yao W., Wang C. 2006. Effect of low molecular λ -Carregeenans from *Chandrus ocellatus* on antitumor H-22 activity of 5-Fu. *Pharmacological Research* 51, 153-157.

Review Article**A review on anticancer agents isolated from marine algae****Faezeh Mortezaei, Aria Babakhani***Department of Fisheries, Faculty of Natural Resources, University of Guilan, Sowmeh Sara,
Guilan, Iran.

*Corresponding author: arialashkan@gmail.com

Received: 2021/9/19

Accepted: 2022/2/2

Abstract

Cancer is one of the main reasons for human mortality, and it develops by factors such as tobacco, poor nutrition, radiation, chemical agents, inherited mutations, and malfunction of tumor suppressor genes. Nowadays, functional and preventive approaches like targeted molecular therapy by synthetic drugs or natural and organic derived products could be helpful for cancer treatment. However, exploring new, safer and cheaper methods of treatment with natural origin has increased due to chemical adverse effects of drugs on intact tissues. In this regard, most studies have been focused on marine algae such as cyanobacteria, green and brown algae and dinoflagellates as promising and natural resources. Their initial and secondary metabolites including various polysaccharides, polyphenol or terpenes could inhibit mutant and cancer cell lines by inducing immune system, cell signaling and antioxidant activity, which result in apoptosis or cell death. In this respect, the present review has focused on different potent marine algae, produced metabolites, anticancer effects and related research in this field.

Keywords: Cytotoxicity, Phytochemicals, Bioactive metabolites, Marine algae, Cancer inhibition.