

## فوکوئیدان، پلی ساکارید چند عملکردی

ارغوان حسین پوری<sup>۱\*</sup>، مهدی محمدی<sup>۲</sup>، نرگس عبیدی<sup>۳</sup>

- ۱- گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران
- ۲- گروه بیوتکنولوژی دریا، پژوهشکده خلیج فارس، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران
- ۳- گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، بوشهر، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۱۶

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۷/۱۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** جلبک‌های دریایی حاوی ترکیبات زیست فعالی هستند که متابولیت‌های متنوعی از آن‌ها تولید شده است. این متابولیت‌ها فعالیت‌های زیستی متنوعی دارند. فوکوئیدان‌ها پلی ساکاریدهای سولفات‌های هستند که انواعی از جلبک‌ها آن‌ها را تولید می‌کنند و فعالیت‌های زیستی آن‌ها بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است، فوکوئیدان‌ها پلی ساکاریدهای غنی از سولفات‌های حاوی ترکیبات متنوعی از جمله گالاکتوز، زیلوز و گلوکورونیک اسید و فوکوز هستند.

**مواد و روش‌ها:** فوکوئیدان‌ها دارای خواص درمانی هستند که این خواص درمانی با درجه سولفات‌ها شدن آن‌ها افزایش پیدا می‌کند. خواص ضد سرطانی، ضد ویروسی، ضد باکتری، ضد قارچ، ضد التهاب و ادجوانتی آن‌ها در بسیاری از گونه‌های جلبک‌ها ثابت شده است که این تأثیرات به واسطه تأثیر بر روی تکثیر و چرخه سلولی و تنظیم مسیرهای متابولیک مختلف است.

**نتایج:** این پلی ساکارید اثرات مفیدی بر سلامت انسان دارد و بنابراین در صنایع آرایشی، مواد غذایی و داروسازی کاربرد دارد. سمی نبودن ویژگی مهم فوکوئیدان است که به عنوان ترکیب ساختاری مطمئن به کار گرفته می‌شود و محصولی ایمن برای مصرف است.

**نتیجه‌گیری:** امروزه ترکیبات متنوعی از فوکوئیدان ساخته شده است؛ انواع نوشیدنی قرص و کپسول آن هم‌اکنون در بازار موجود است. امید می‌رود با مطالعات کامل تر و انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر بتوان از این ترکیب به طور مؤثرتری برای پیشگیری، تشخیص و درمان استفاده کرد.

**کلمات کلیدی:** فوکوئیدان، جلبک قهوه‌ای، سرطان، پلی ساکارید، جلبک دریایی

### مقدمه

ساکاریدهای سولفات‌های محلول در آب که از اجزاء فراوان دیواره‌ی سلولی جلبک‌ها هستند ترکیبات ضد ویروسی قوی هستند. ماکرو جلبک‌های قهوه‌ای یا Phaeophyceae درمان مفیدی را در مواجهه با بسیاری از عفونت‌های حاصل از ویروس‌های پوشش‌دار ارائه می‌دهند. همچنین تشریح شده که پلی ساکاریدهای سولفات‌ها دارای کاربردهای تجاری متنوعی هستند و در صنعت غذایی به عنوان تثبیت‌کننده، قوام دهنده، امولسیفیر و همچنین در مواد غذایی و نوشیدنی‌ها نیز استفاده می‌شوند (۲). از این رو، در طی سال‌های اخیر، استخراج پلی ساکاریدها از جلبک‌های دریایی و تعیین ویژگی‌های شیمیایی و خواص بیولوژیکی آن‌ها

دسته‌ای از ترکیبات زیست فعال که به تازگی توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است، پلی ساکاریدهای سولفات‌ها می‌باشند. پلی ساکاریدهای سولفات‌ها در دیواره سلولی جلبک‌ها وجود دارد و ساختار شیمیایی آن‌ها با توجه به نوع گونه جلبک متفاوت است. بررسی‌ها نشان داده‌اند که این ترکیبات در صنایع غذایی، دارویی، بهداشتی- آرایشی، میکروبیولوژی و بیوتکنولوژی کاربرد فراوانی دارند (۱). پلی

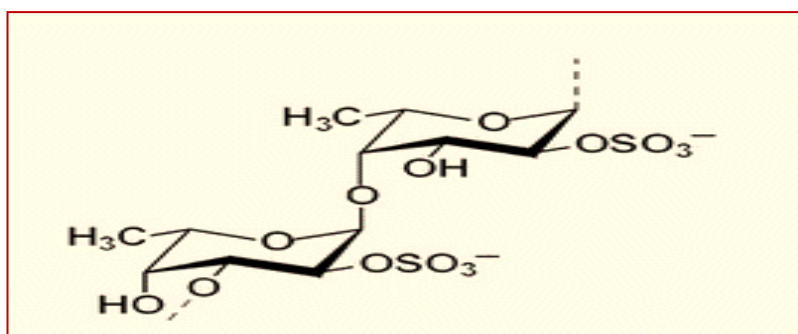
\*نویسنده مسئول: ارغوان حسین پوری، گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران  
E-mail: A.Hosseinpouri@gmail.com  
https://orcid.org/0000-0001-7149-5715

به قوانین آیوپاک، نام این ترکیبات فوکوئیدان است اما نام‌های دیگر مورداستفاده از جمله: فوکوز، فوکوزان و فوکوزان سولفات، گزارش گردیده است (۵). بررسی‌ها نشان داده که ترکیب شیمیایی و ساختار فوکوئیدان‌ها بسیار متنوع هستند (۶) (شکل ۱). فوکوئیدان‌ها پلی ساکارید سولفات دیواره سلولی از جلبک

توجه دانشمندان زیادی را به خود جلب کرده است. عمده‌ترین پلی ساکاریدهای استخراج شده از جلبک‌های دریایی عبارت‌اند از: فوکوئیدان و لامیناران از جلبک‌های قهوه‌ای، کارآگینان‌ها از جلبک‌های قرمز و اولون از جلبک‌های سبز است (جدول ۱).

جدول ۱. انواع گونه‌های جلبک و رنگ‌دانه‌های موجود در آن‌ها

Algal Group	Pigments
Chlorophyceae (Green Algae)	Chl-a, Chl-b, $\beta$ Carotene, Xanthophylls
Xantophyceae	Chl-a, $\beta$ Carotene, Xanthophylls
Bacillariophyceae	Chl-a, Chl-b, $\beta$ Carotene
Phaeophyceae (Brown Algae)	Chl-a, Chl-c1, Chl-c2, Fucoxanthin, $\beta$ carotene, Xanthophylls
Rhodophyceae (Red Algae)	Chl-a, Chl-d, $\beta$ carotene, Phcoerythrin, Phycocyanin
Mixophyceae	Chl-a, $\beta$ carotene, Phcoerythrin, Phycocyanin



شکل ۱. ساختار موتیف فوکوئیدان

قهوه‌ای حاوی L- فوکوز به‌عنوان واحد قند اصلی هستند. ساختمان اصلی فوکوئیدان‌ها شامل پیوند آلفا ۱ و ۳ سولفات L فوکوز و تکرار متناوب  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 3) و  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) باندهای گلیکوزید است (۶، ۸). مطالعات بسیاری در مورد خواص فوکوئیدان صورت گرفته است.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، جست‌وجو در پایگاه‌های Google PubMed, scholar با کلمات کلیدی فوکوئیدان، جلبک قهوه‌ای

پیش جدا شد که شامل درصد قابل توجهی از L- فوکوز و گروه‌های استرسولفات بود. فوکوئیدان‌ها پلی ساکارید سولفات با پایه فوکوز به‌طور عمده در جلبک دریایی قهوه‌ای یافت می‌شود و بیش از ۴۰ درصد وزن خشک دیواره‌های سلول جلبک را تشکیل می‌دهند. مطالعات توضیح داده‌اند که فوکوئیدان‌ها مخلوطی از جلبک دریایی ساختاری هتروژن وابسته به پلی- ساکارید با تفاوت در زنجیره پایه خود مانند کربوهیدرات و غیر کربوهیدرات هستند و ترکیب آن‌ها با گونه، فصل، آب‌وهوا و روش استخراج و جداسازی تغییر می‌کند (۳، ۴). در حال حاضر با توجه

یا هپارین کوفاکتور ۲ دارند. در مقایسه با هپارین، سولفات پلی- ساکارید دیگر، فوکوئیدان جداسازی شده از جلبک دریا نشان داده شده که انعقاد را تنظیم می‌کند. به‌ویژه، فوکوئیدان هنگامی که با غلظت کم در آزمایشگاه یا دوز کم زیر جلدی در بدن به کار گرفته می‌شود، تنظیم انعقاد خون در هموفیلی‌ها را از طریق فعال‌سازی مسیر خارجی با ایجاد فعالیت پیش انعقادی، بهبود می‌بخشد. در دوزهای بالا فوکوئیدان قادر است مشابه هپارین اثر ضد انعقادی داشته باشد (۱۰). با توجه به مشکلات مرتبط با ضد انعقادهای کنونی مانند هپارین یا وارفارین، به‌وضوح نیاز به عواملی مثل فوکوئیدان است که می‌تواند به یک یا چند مشکل مرتبط با درمان‌های ضد انعقادی مرسوم غلبه کند. مطالعات ضد انعقاد و ضد تجمع پلاکت و ضد ترومبوتیک صورت گرفته و اثرات مثبت آن گزارش گردیده است (۱۱). در مطالعه دیگری اثرات فوکوئیدان جلبک قهوه‌ای گونه *Saragassum vulgare* به‌عنوان ضد انعقاد بر روی پلاسمای خون انسان با استفاده از تست‌های PT، TT، aPTT بررسی گردید و نشان داده شد که با خاصیت ضد انعقادی که دارند در آینده می‌توانند جایگزین ضد انعقادهای سنتتیک شوند (۱۱). مطالعات نشان داده اثرات فوکوئیدان برخی گونه‌های مورد مطالعه از هپارین نیز مؤثرتر بوده (۱۲) و این توانایی را دارند که انعقاد خون را تنظیم کنند (۱۳). در بررسی‌های آزمایشگاهی دیده شده که فوکوئیدان از طریق تعامل با آنتی ترومبین ۳ یا هپارین کوفاکتور ۲ انعقاد را تنظیم کرده و با دوز زیر جلدی انعقاد خون در هموفیلی‌ها را بهبود بخشیده است (۹) به‌عنوان یک منبع جایگزین ضد انعقاد، پلی ساکاریدهای سولفات‌ها جلبک‌های دریایی در صنایع داروسازی توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند تا داروهای بهتر و ایمن را با عوارض جانبی کمتر توسعه دهند (۱۰، ۱۱، ۱۴) (شکل ۲).

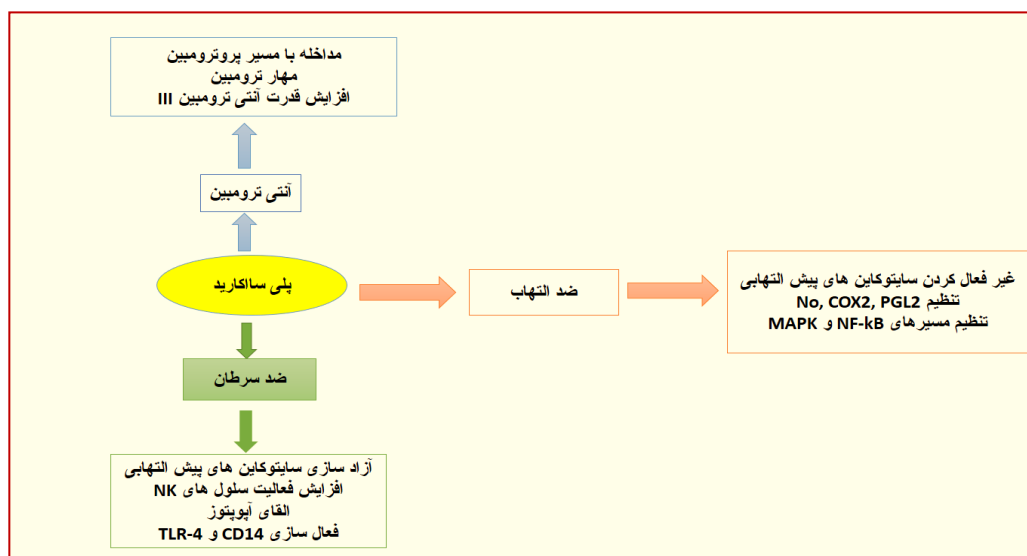
### اثرات ضد سرطانی فوکوئیدان

بررسی‌ها نشان داده که فوکوئیدان در محیط آزمایشگاه قادر به مهار رشد سلول‌های سرطانی است. در مطالعه‌ای که بر روی بیان ژن EGFR/ERBB2 در شش رده سلولی سرطانی انتخاب شده به‌عنوان مدل آزمایشگاهی بررسی گردید و حساسیت آن‌ها به رژیم فوکوئیدان در حضور مهارکننده تیروزین کیناز لاپاتینیب و مهارکننده تیروزین کیناز در عدم حضور رژیم فوکوئیدان سنجیده شد. نتایج نشان داد، در آزمون حساسیت مستقل از دارو، رژیم فوکوئیدان به‌تنهایی بیان ژن‌های

و ضد انعقاد صورت گرفت. مطالعه مقالات گردآوری شده در چهار دسته جمع‌بندی شدند. دسته اول، اثرات ضد انعقادی فوکوئیدان، دسته دوم، اثرات ضد سرطانی و آنتی‌اکسیدانی، دسته سوم اثرات ضدباکتریال و ضدویروسی فوکوئیدان و دسته چهارم کاربردهای فوکوئیدان در تشخیص برخی التهابات بررسی شده است. در مجموع چهل‌وهشت مقاله مورد مطالعه و استفاده قرار گرفت.

### اثرات ضد انعقادی فوکوئیدان

انعقاد خون طبیعی فرآیند فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی پیچیده‌ای است که در چندین سطح کنترل می‌شود. فرآیند انعقاد خون شامل فعال شدن آبشار فاکتورهای انعقادی است که منجر به شکل‌گیری فیبرین و تجمع پلاکت همراه با انقباض موضعی عروق می‌شود. آبشار لخته شدن از دو مسیر (۱) خارجی که تصور می‌شود اولیه است یعنی شروع انعقاد نرمال و (۲) مسیر داخلی که شامل همکاری پاسخ‌های انعقادی گسترده است. پاسخ طبیعی به کاهش خونریزی شامل فعال شدن مسیر خارجی است. فعالیت مسیر خارجی زمانی آغاز می‌شود که خون در تماس با فاکتور بافتی، یک کوفاکتور برای فاکتور هفت که پس از کاهش در معرض قرار می‌گیرد یا بیان می‌شود. فاکتور بافتی با فاکتور هفت ترکیبی را تشکیل می‌دهد که تولید فاکتور هفت فعال را تسهیل می‌سازد. فاکتور هفت فعال همراه با فاکتور بافتی فاکتور ده را به سرین پروتئاز فاکتور ده فعال تبدیل می‌کند که جز مهم از کمپلکس پروترومبیناز است. تبدیل پروترومبین به ترومبین توسط مجموعه فاکتور ده فعال، فاکتور هفت فعال، کلسیم، فسفولیپید صورت می‌گیرد که شکل‌گیری فیبرین و فعال شدن پلاکت را تحریک می‌کند. همه این موارد برای لخته شدن نرمال خون ضروری است. هموستاز نرمال علاوه بر اینکه توسط فاکتورهای مسیر داخلی تسهیل می‌شود همچنین فاکتور ده را به فاکتور ده فعال تبدیل می‌کند. بررسی‌ها نشان داده که پلی- ساکاریدهای سولفات‌ها گروهی از مولکول‌های با فعالیت‌های بیولوژیکی گسترده و خصوصیت تحمل بالا در جانوران و انسان‌ها می‌باشند. این مولکول‌های پلی آنیونیک اغلب از بافت‌های گیاهی و جانوری مشتق شده‌اند و شامل دامنه گسترده‌ای از زیرگروه‌ها، از جمله هپارین، گلیکوزآمینوگلیکان، فوکوئیدان‌ها، کاراژینانزها، پنتوزان پلی سولفات و درماتان یا دکستران سولفات می‌باشند (۹). همچنین توضیح داده شده که پلی ساکاریدهای سولفات‌ها فعالیت ضد انعقادی مختلفی از طریق تعامل با آنتی ترومبین ۳



شکل ۲. خصوصیات پلی ساکاریده‌های دریایی و کاربرد آن‌ها در داروسازی

تنظیم‌کننده سیگنال فسفریله شده را نیز کاهش داده است. سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول رها شده و شکسته شدن پروتئین کاسپاز ۳ افزایش یافت. تزریق درون پریتونئالی فوکوئیدان در مدل سرطان پستان سبب کاهش حجم و وزن تومور شد. افزایش تأثیر ضد سرطان وابسته به کاهش آنژیوژنز و افزایش القای آپوپتوز بوده است. این مطالعه نشان داد فوکوئیدان خالص رشد سرطان پستان موش را در مدل‌های آزمایشگاهی و بالینی محدود کرده است (۱۶).

در مطالعه‌ای که توسط نارایانی و همکاران (۲۰۱۶) صورت گرفت، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و کشندگی علیه رده سلولی HCT-15 با فوکوئیدان استخراج‌شده از جلبک *Sargassum cinereum* بررسی گردید. خالص‌سازی فوکوئیدان توسط DEAE سلولز و دیالیز انجام شد. اثر آنتی‌اکسیدانی فوکوئیدان از جلبک سارگاسوم سینریوم توسط DPPH تعیین شد. بیشترین فعالیت DPPH در غلظت ۱۰۰ میکروگرم یافت شد. درحالی‌که فوکوئیدان خام استخراج‌شده فعالیت حذف رادیکال‌های آزاد در  $63/58 \pm 0/56\%$  را نشان داد. اثر کشندگی توسط MTT بررسی گردید. فوکوئیدان استخراج‌شده سبب  $50\%$  مرگ سلولی پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون با  $75 \pm 0/9037$  میکروگرم بر میلی‌لیتر در HCT-15 شد (۱۷). در مطالعه دیگری اثرات فوکوئیدان به‌عنوان مولکول چند عملکردی در مقابل سرطان بررسی گردید. فوکوئیدان وابسته به فعالیت‌های خود مکانیسم‌های مختلفی

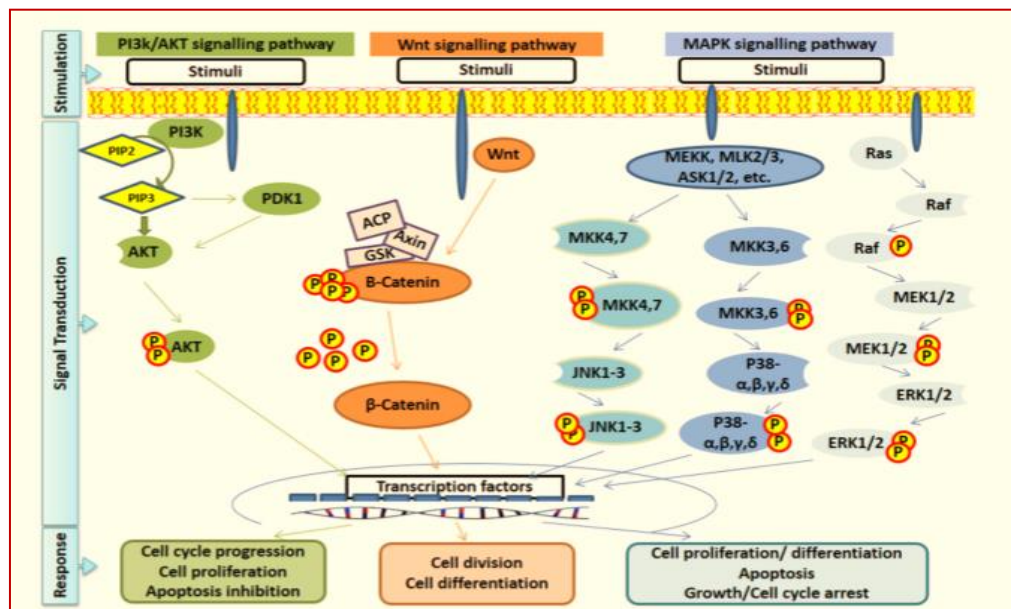
در رشد سلول‌های سرطانی را در آزمایشگاه محدود نمی‌کند. هنگامی که رژیم فوکوئیدان در ترکیب با لاپاتینیب باشد اگرچه رشد سلول را در یک سل لاین محدود کرد اما در سایر رده‌های سلولی به‌طور مغایری با لاپاتینیب عمل می‌کند. این مطالعه نشان داد که رژیم فوکوئیدان این پتانسیل را دارد اثر بعضی از داروهای ضد سرطانی را در برخی از انواع سلول سرطانی کاهش یا افزایش دهد (۱۵). در سرطان پستان موش ویژگی‌های ضد سرطانی و مکانیسم فوکوئیدان به‌طور آزمایشگاهی و بالینی بررسی گردید. در نمونه آزمایشگاهی، رنگ‌آمیزی فلوروسنس، فلوسیتومتری و وسترن بلات برای تجزیه و تحلیل آپوپتوز و بیان فاکتور رشد اندوتلیالی در سل لاین 4T1 سرطان پستان موش انجام شد. در نمونه بالینی درمان بر روی ژن *Babl/c* موش‌های حامل سرطان پستان صورت گرفت. وزن تومور و حجم آن اندازه‌گیری شد و تعداد سلول‌های آپوپتوز شده و تراکم عروق ریز در بافت تومور توسط آزمایش تونل و CD34 رنگ‌آمیزی ایمنی بررسی گردید. آزمایش ایمونوهیستوشیمیایی و الیزا برای شناسایی بیان VEGF در بافت انجام گرفت. مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که فوکوئیدان خالص به‌طور چشم‌گیری بقا سلول‌های 4T1 را کاهش داده، باعث القای آپوپتوز و تنظیم کاهش بیان VEGF شده‌اند. بیان *Bcl2* کاهش یافته و نسبت به *Bcl2* به *Bax* به‌طور چشم‌گیری کاهش یافته است. بیان سورویوین (*Survivin*) و پروتئین کیناز

کاهش داده است. JNK و P38 دیگر ابرخانواده MAPK هستند که به طور فعالی توسط فوکوئیدان تغییر کرده اند. فوکوئیدان سبب مرگ سلولی در سرطان پستان از طریق فسفوریلاسیون و فعال کردن JNK و P38 پس از سی دقیقه القا شده است (۱۹). در بحث اثر فوکوئیدان بر مولکول های سیستم ایمنی، مطالعاتی به طور آزمایشگاهی و بالینی بر عوامل هر دو نوع سیستم ایمنی سلولار و همورال صورت گرفته است. فوکوئیدان فعالیت هر دو سیستم و تعداد سلول های کشنده طبیعی را افزایش داده است. همچنین تعداد سلول های T کشنده را نیز افزایش داده است. وزن مولکولی بالای فوکوئیدان استخراج شده از کلادوسیفون اکامورانوس (*Cladosiphon okamuranus*) (200-300kDa) افزایش گسترده ای در سلول های T موشی القا کرده است. تحقیق بر روی نقش فوکوئیدان بر روی دندریتیک سل وابسته به سلول T کشنده نشان داد تحریک سلول های T کشنده با دندریتیک سل های تیمار شده با فوکوئیدان بیشتر مؤثر است. نقش فوکوئیدان بر عملکرد DCs و اثر ادجوانت های آن مورد آزمایش قرار گرفته است. فوکوئیدان به طور سیستمیک به موش با تزریق پریئونال صورت گرفته و آزمایش دندریتیک سل های طحال مشخص کرده که مارکرهای بلوغ همین طور IL-6، IL-12 و TNF- $\alpha$  تنظیم کاهشی یافته اند. فوکوئیدان به طور بالینی به عنوان آنتی ژن اوآلبومین و القای Th1 برای ایجاد پاسخ ایمنی و فعال سازی CTL استفاده شده است (۲۰). همچنین تحقیقات، اثر فوکوئیدان بر توقف فاز G1 چرخه سلولی سلول های سرطانی مثانه انسان از طریق تنظیم کاهشی فسفوریلاسیون pRB را نشان داده اند. تیمار سلول های E<sub>z</sub> با فوکوئیدان منجر به کاهش رشد سلول و القای مرگ سلولی آپوپتوز در دوزهای وابسته شد. تجزیه و تحلیل فلوسیتومتری نشان داد که فوکوئیدان منجر به توقف فاز G1 در پیشرفت چرخه سلولی شده است که وابسته به کاهش سیکلین D1، سیکلین E و کیناز وابسته به سایکلین در غلظت های مربوطه است. همچنین دفسفوریلاسیون پروتئین رتینوبلاستوما (pRB) با این ترکیب سبب افزایش اتصال pRB با فاکتورهای رونویسی E2F و E2F-4 شده است. فوکوئیدان پتانسیل بالقوه ای در محدود کردن تکثیر سلول های EJ از طریق توقف چرخه سلولی در فاز G1 و القای آپوپتوز دارد (۲۱). همین طور اثر محدودکننده فوکوئیدان بر تکثیر رده سلولی لوسمی میلوئید حاد SKM-1 از طریق فعال سازی مسیر آپوپتوز و تولید گونه های اکسیژن فعال مورد مطالعه قرار گرفت. بررسی

از جمله القای توقف چرخه سلولی، آپوپتوز و فعال سازی سیستم ایمنی دارد. فعالیت های دیگری از فوکوئیدان گزارش شده که ممکن است مرتبط با خصوصیات ضد سرطانی آن باشد که شامل القای التهاب از طریق سیستم ایمنی، استرس اکسیداتیو و تحریک سلول بنیادی باشد. فوکوئیدان سبب توقف چرخه سلولی در فازهای G0/G1 چرخه سلولی می شود. گزارشی از توقف سلول سرطانی غیر کوچک ریوی مقاوم به شیمی درمانی (NSCLC) به ترتیب از آسکوفیلوم نودوزوم و بیفورکاریا بیفورکیت شده است. همچنین در چگونگی عمل فوکوئیدان شرح داده شده که فوکوئیدان به طور چشم گیری سیکلین D1، سیکلین D2 و CDK4 در سلول سرطانی را تنظیم کاهشی می دهد. فوکوئیدان خام از جلبک فوکوس و زیکولوس سطح P21/WAF1/CIP1 در سلول های PC3 را افزایش می دهد و E2F، فاکتور رونویسی باعث پیشرفت سلول از G1 به فاز S را تنظیم کاهشی داده است. فوکوئیدان به طور گسترده ای متاستاز سلول های سرطانی را کاهش می دهد. فوکوئیدان با سلول های سرطانی برای اتصال به غشای پایه رقابت می کند و به این شکل از تهاجم سلول سرطانی جلوگیری می کند. مطالعات بعدی نشان دادند که فوکوئیدان با تمایل بالایی به فیبرونکتین متصل می گردد و از اتصال سلول های سرطانی جلوگیری می کند. در تأیید این مطالعه نشان داده شده که فوکوئیدان سرعت گسترش سلول های ادنوکارسینوما پستان بر روی پلیت کشت حاوی فیبرونکتین را کاهش می دهد (۱۸). بررسی دیگر سلول های سرطان پستان MDA-MB-231 با متاستاز بالا بر روی پلیت با حضور ۱۰۰ میکروگرم فوکوئیدان در مقایسه با عدم حضور فوکوئیدان، نشان داده که تعداد سلول های متصل به پلیت حاوی فوکوئیدان تا ۸۰٪ کاهش یافته است. تهاجم تومور نیازمند ترشح آنزیم های پروتئولیتیک توسط سلول های سرطانی برای شکستن پروتئین های ماتریکس خارج سلولی است، متالوپروتئینازهای (MMPs) MMP-2 و MMP-9 نقش مهمی بازی می کنند. فوکوئیدان بیان و فعالیت آن ها را کاهش می دهد. مسیر کیناز تنظیم کننده سیگنال خارج سلولی (مسیر Ras/Raf/MAPK) اغلب در گونه های مختلف سرطان انسان هیپرمتیله و تنظیم افزایشی می یابد. گزارش شده که فوکوئیدان پتانسیل برای توسعه عوامل ضد سرطان داشته و سبب دفسفریله شدن ERKs و مسدود شدن مسیر می شود (۲۰). بررسی ها تشریح کرده اند که فوکوئیدان خام به طور پیش رونده ای فسفوریلاسیون ERK1/2 را از یک ساعت تا نه ساعت بعد از تیمار

افزایش یافت. محدودیت رشد سلول‌های SKM-1 توسط فوکوئیدان وابسته به غلظت و زمان تیمار بود (شکل ۳).

کیت شمارش سلول برای تخمین اثر فوکوئیدان بر تکثیر سلول‌های SKM-1 انجام گرفت. سلول‌ها (۳×۱۰<sup>۴</sup>) در پلیت ۹۶



شکل ۳. تأثیرات فوکوئیدان بر انواع مسیرهای سیگنال دهی

اثر فوکوئیدان جلبک قهوه‌ای بر روی آپوپتوز سلول‌های HT-29 و HCT-116 سرطان کولون با غلظت‌های مختلف فوکوئیدان (۲۰-۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) تیمار داده شده، بررسی گردید. آپوپتوز توسط رنگ‌آمیزی هوگست و آنکسین V به همراه آنالیز فلوسیتومتریک بررسی شد. تجزیه و تحلیل‌های وسترن بلات و رنگ‌آمیزی JC-1، به ترتیب سطح پروتئین‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز و نفوذپذیری غشای میتوکندریایی را تعیین کرد. فوکوئیدان سبب کاهش چشم‌گیر در بقا سلول‌ها و آپوپتوز سلول‌های HT-29 و HCT116 با توجه به دوز است. در سلول‌های HT-29 فوکوئیدان سطح شکسته شدن کاسپازهای ۳، ۷، ۸ و ۹ و سطح شکسته شدن پلی مرار را افزایش داده است. سطح مهارکننده‌های متصل به X پروتئین‌های آپوپتوز و سورویون در سلول‌های تیمار شده با فوکوئیدان تقلیل یافت. همچنین فوکوئیدان افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری، همین‌طور رها شدن سیتوکروم C و Smac/Diablo از میتوکندری را افزایش داد. فوکوئیدان سطح پروتئین‌های شکسته شده Bid و Bak را افزایش داد، اما سطح Mcl-1 را کاهش داد. علاوه بر این، فوکوئیدان سطح لیگاندهای القاکننده آپوپتوز وابسته به فاکتور نکروز کننده تومور، Fas و پروتئین ۵ گیرنده مرگ را

خانه با ۱۰۰ میکرولیتر RPMI-1640 حاوی ۱۰٪ FBS در ۳۷ درجه سانتی‌گراد با ۵٪ CO<sub>2</sub> انکوبه گردید. بعد از ۲۴ ساعت محیط کشت با محیط کشت‌های تازه حاوی غلظت‌های مختلف (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) از فوکوئیدان برای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد با ۵٪ CO<sub>2</sub> انکوبه گردید. بعد از انکوباسیون، واکنشگر CCK-8 (۱۰ میکرولیتر) به هر پلیت اضافه شد و سلول‌ها برای دو ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵٪ CO<sub>2</sub> انکوبه گردیدند. میزان چگالی نوری در ۴۵۰ نانومتر با استفاده از پلیت میکروتیتراخوان اندازه‌گیری شد. نتایج درصد محدودیت رشد محاسبه شده را بر طبق فرمول بیان کردند:

$$\text{ODcontrol} - \text{ODexperimental} / \text{ODcontrol} \times 100\%$$
  
گروه فوکوئیدان تکثیر سلول‌های SKM-1 را در دوز و زمان موردنظر محدود کرد. میزان مهار سلول‌های SKM-1 تیمار شده با ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر فوکوئیدان برای ۲۴ ساعت ۱/۱۱ ± ۷/۵ درصد بود که تا ۴/۷۲ ± ۴۳/۲ درصد در غلظت ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر فوکوئیدان افزایش یافته بود. علاوه بر این میزان مهارکنندگی تا ۹/۲٪ هنگامی که سلول‌ها در معرض ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر فوکوئیدان برای ۷۲ ساعت قرار گرفتند

سلولی E2F-1 را تنظیم کاهشی داده است. علاوه بر این در مسیر Wnt/ $\beta$ -catenin، فوکوئیدان، GSK-3 $\beta$  را فعال می‌کند که منجر به کاهش سطح بتاکاتنین به دنبال کاهش بیان c-myc و سایکلین D1 ژن‌های هدف بتا کاتنین در سلول‌های PC-3 شده است. این نتایج پیشنهاد کردند که تیمار فوکوئیدان می‌تواند مسیرهای آپوپتوز داخلی و خارجی را از طریق فعال‌سازی ERK1/2 MAPK، غیرفعال کردن مسیر سیگنال دهی p38 MAPK و PI3k/Akt و تنظیم کاهشی مسیر سیگنال دهی Wnt / بتا کاتنین در سلول‌های PC-3 در سرطان پستان شود (۲۴). اثر مهارکنندگی فوکوئیدان استخراج‌شده از جلبک دریایی *fucos vesiculosus* در مهاجرت و تهاجم سلول سرطان ریه انسان از طریق مسیر PI3K-Akt-mTOR بررسی گردید. در این مطالعه عملکرد ضد متاستازی فوکوئیدان و مکانیسم عمل آن با استفاده از A549 سلول‌های فوق‌العاده متاستاتیک سرطان ریه انسان بررسی گردید. فوکوئیدان رشد سلول‌های A549 را در غلظت ۴۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر مهار کرد. تیمار فوکوئیدان از دوز غیر سمی (۲۰۰-۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) غلظت‌های وابسته به مهارکنندگی با تأثیر بر تهاجم و مهاجرت سلول سرطانی از طریق کاهش فعالیت MMP-2 دارد. برای شناخت مکانیسم اثر مهارکنندگی آن وسترن بلات انجام گرفت. تیمار فوکوئیدان، کیناز ۱ و ۲ وابسته به سیگنال خارج سلولی و فسفواينوزیتید ۳ کیناز (PI3K)-Akt مسیره‌های راپامیسین (PI3K-Akt-mTOR) هدف پستانداران کاهش داده است. علاوه بر این، فوکوئیدان سطح هسته‌ای فاکتور کاپا B هسته‌ای (p65) را کاهش داد (۲۵). اثر فوکوئیدان بر سلول‌های DU-145 سرطان پروستات، جلوگیری از بیان مسیر PI3K/Akt و MAPK را نشان داد. در این مطالعه نشان داده شد که سیگنال‌های وابسته به خاصیت ضد سرطانی فوکوئیدان در سلول‌های سرطان پروستات، سبب سرکوب تکثیر شده است. فوکوئیدان به‌طور قابل توجهی بقا سلول‌های سرطانی DU-145 را در غلظت‌های وابسته به دوز بررسی شده با MTT کاهش داده است. همچنین دارو به‌طور قابل توجهی تجمع کروماتینی را افزایش داد که مشخص‌کننده آپوپتوز در غلظت‌های وابسته به دوز بیوده و توسط رنگ‌آمیزی DAPI (۶,۴ دی آمیدینو-2 فنیل ایندول) نشان داده شده است. فوکوئیدان بیان Bax، پلی ADP ریبوز پلیمرز شکسته شده و کاسپاز ۹ شکسته شده را افزایش داد و Bcl-2، p-Akt، p-PI3K، p-ERK، p-P38 در غلظت‌های وابسته به دوز را کاهش داد. در

افزایش داد. فوکوئیدان با کاهش کاسپاز ۸ و مهارکننده Z-9-IETD-FMK و Z-LEHD-FMK را باعث آپوپتوز گردیده است. فوکوئیدان مهارکننده کاسپاز ۸ القاکننده شکاف در Bid بوده و همچنین کاسپاز ۹ و ۳ را مهار می‌کند. نتایج نشان دادند فوکوئیدان ممکن است استفاده مفیدی در توسعه پروتکل‌های جلوگیری کننده از سرطان کولون داشته باشد (۲۳). همچنین مطالعه بر روی سلول‌های Hct-15 با عصاره فوکوئیدان استخراج‌شده از سارگاسوم سینریوم (*Sargassum cinereum*) اثرات مثبت سیتوتوکسیک در سرطان کولون را نشان داد (۱۷). اثر مهارکنندگی فوکوئیدان بر روی سلول‌های Huh7 هپاتوما از طریق کاهش CXCL12 بررسی گردید. فوکوئیدان بیان لیگاند ۱۲ کموکاین (CXCL12) گیرنده ۴ کموکاین را تعدیل کرد و فعالیت آنتی توموری برای سلول‌های Huh7 هپاتوما به کار گرفت. بر اساس بررسی ۳ و ۲ و ۵ دی متیل تترا زولیوم بروماید (MTT)، فوکوئیدان رشد سلول‌های Huh7 و HeG2 را در دوزهای وابسته به تیمار به ترتیب با ۰/۸ و ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر رشد سلول را حدود ۵۰٪ مهار کرد. سطح آلفا فیتوپروتئین در محیط کشت جمع‌آوری شده از سلول‌های تیمار شده با فوکوئیدان به‌طور چشم‌گیری در سلول‌های Huh7 کاهش یافت، اما در سلول‌های HeG2 به این صورت نبود. وسترن بلات نشان داد که آلفا فیتوپروتئین در سلول‌های تیمار شده با ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر فوکوئیدان کاهش یافته درحالی که در سلول‌های HeG2 تغییر نکرده بود. در سلول‌های Huh7، بیان mRNA CXCL12 به‌طور چشمگیری با ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر فوکوئیدان، کاهش یافت درحالی که بیان mRNA CXCR4 توسط فوکوئیدان تغییری نکرد. علاوه بر این، ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر فوکوئیدان در سلول‌های Huh7 به‌طور ملایمی چرخه سلولی را متوقف و القای آپوپتوز کرد. نتایج پیشنهاد می‌دادند که فوکوئیدان فعالیت آنتی توموری علیه سلول‌های Huh7 از طریق تنظیم کاهشی بیان CXCL12 دارد. اثر فوکوئیدان بر سلول‌های PC-3 سرطان پروستات مورد مطالعه قرار گرفته نشان دادند که فوکوئیدان استخراج‌شده از آنداریا پیناتیفیدا (*Undaria pinnatifida*) سبب القای آپوپتوز سلول‌های PC-3 با فعال کردن پروتئین کیناز فعال‌کننده میتوز کیناز سیگنال تنظیمی (ERK1/2 MAPK) و فعال کردن P38 MAPK و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K)/Akt شد. علاوه بر این، فوکوئیدان تنظیم افزایشی p21Cip1/Waf و پروتئین وابسته به چرخه

داده است. مسدود کردن بیان CCL3 اثرات فوکوئیدان بر به‌کارگیری ماکروفاژها و بازآموزی را معکوس کرد. این مطالعه نشان داد، فوکوئیدان مهاجم سلول‌های OSCC و اثرات به‌کارگیری و بازآموزی بر ماکروفاژها را تنظیم کرد که پیشنهاد شد فوکوئیدان به‌عنوان رویکردی در درمان OSCC قرار گیرد (۲۷).

### بحث

اثرات ضد سرطانی فوکوئیدان به‌دست‌آمده از *U. pinnatifida* در سلول‌های (PC-3) سرطان پروستات ارزیابی شد. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده فوکوئیدان (۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) سبب القای داخلی و خارجی آپوپتوز در سلول‌های PC-3 با تنظیم کاهشی سیگنال دهی مولکول‌های PI3K/Akt شده است (۲۸). مطالعه بر روی جلبک قهوه‌ای *Iyengaria stellate* به‌منظور ارزیابی فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد باکتریایی آن صورت گرفت و نشان داده که عصاره این‌گونه جلبک قهوه‌ای اثر مهارکنندگی رادیکال هیدروکسیل، توانایی شلاته‌کنندگی یون آهن و فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی دارد اما خاصیت ضد باکتریایی ندارد (۲۹). تمامی آزمایش‌های انجام‌گرفته به‌صورت *In vivo* و *In vitro* بر تأثیرات فوکوئیدان خالص‌سازی و استفاده‌شده برای انواع سلول‌های سرطانی صحه گذاشتند. مطالعات نشان داده‌اند که فوکوئیدان جلبک قهوه‌ای اثرات بالقوه‌ای در توسعه داروها برای سرطان‌ها و بیماری‌های التهابی و یا برای طراحی ترکیبات عملکردی (مکمل‌های غذایی، غذای اصلی یا وسایل آرایشی بهداشتی) دارد. مطالعات نشان دادند که فوکوئیدان با وزن مولکولی کم اثربخشی بهتری نسبت به فوکوئیدان با وزن مولکولی بالا دارد. فعالیت ضد سرطانی فوکوئیدان با وزن مولکولی کم (LMWF) به‌دست‌آمده از روش اشعه گاما را با نمونه فوکوئیدان اشعه ندیده مقایسه کردند. نتایج نشان داد در معرض قرار دادن فوکوئیدان با دوزهای بالای اشعه گاما (۱۰، ۳۰، ۵۰ و ۱۰۰ KGy) وزن مولکولی فوکوئیدان را بدون محدود کردن گروه‌های عملکردی (گروه‌های سولفات) درون آن کاهش می‌دهد علاوه بر این گزارش کردند که LMWF در مقایسه با فوکوئیدان اشعه ندیده فعالیت سیتوتوکسیسیته‌ی و مهارتی بهتری بر تغییر شکل سلول‌های سرطانی آزمایش‌شده از جمله سلول‌های سرطان سینه (MCF-7)، سلول‌های سرطان معده انسانی (AGS) و سلول‌های سرطانی کبد انسان (HepG2) دارد. LMWF استخراج‌شده از گونه‌های مختلف جلبک قهوه‌ای

آزمایش بالینی، فوکوئیدان (در ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌طور قابل‌توجهی حجم تومور را کاهش داد و در بررسی انجام‌شده توسط آزمایش تونل (ترمینال دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز dUTP نیک و لیبیلینگ)، مطابق اثرات مهارکنندگی تومور، آپوپتوز را افزایش داد. همچنین دارو بیان p-Akt و p-ERK که توسط رنگ‌آمیزی ایمنونوهیستوشیمی نشان داده‌شده، افزایش داد؛ بنابراین، فوکوئیدان ممکن است نویدبخش داروی بازدارنده سرطان به‌واسطه اثرات مهارکنندگی رشد و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان پروستات باشد (۲۶). اثر فوکوئیدان در کاهش مهاجم سلول‌های سرطانی سنگ‌فرشی دهان و بهبود اثرات آن‌ها به ماکروفاژها بررسی گردید، نفوذهای نابجا و عملکرد ماکروفاژها به‌طور معمول در سلول‌های سرطانی سنگ‌فرشی (OSCC) یافت می‌شود. نتایج نشان دادند که فوکوئیدان سلول‌های ایمنی میلوئید شامل ماکروفاژ را تنظیم می‌کند و بنابراین از عملکرد نادرست ماکروفاژها در سرطان سلول سنگ‌فرشی جلوگیری می‌گردد.

### نتایج

در این مطالعه، اثرات فوکوئیدان بر مهاجم سلول‌های OSCC و تنظیم اثر آن‌ها بر ماکروفاژها مورد مطالعه قرار گرفته و تلاش برای بهبود نقش آن‌ها به‌عنوان پتانسیل درمانی برای OSCC مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به ترتیب CAL27 و THP-1 مشتق از ماکروفاژها به‌عنوان مدل برای سلول‌های OSCC و ماکروفاژهای نفوذی تومور در آزمایشگاه مورد مطالعه قرار گرفت. اثرات فوکوئیدان بر مهاجم سلول‌های OSCC و به‌کارگیری ماکروفاژها توسط بررسی ترانس ول آنالیز شد. انتقال KIF4A siRNA برای جست‌وجوی نقش آن در مهاجم سلول‌های OSCC تعدیل‌یافته با فوکوئیدان انجام گرفت. آنتی‌بادی خنثی‌کننده CCL3 به محیط کشت سلول‌های OSCC اضافه شد تا نقش آن در ماکروفاژهای به کار گرفته و بازآموزی شده وابسته به فوکوئیدان ارزیابی گردد. فوکوئیدان پتانسیل مهاجم سلول‌های CAL27 را با کاهش رونویسی MMP-2 و KIF4A کاهش داد. KIF4A کاهش بیان یافته در سلول‌های CAL27 منجر به کاهش مهاجم و بیان MMP-2 شد. شرایط کشت سلول‌های CAL27 تیمار شده با فوکوئیدان THP-1 مشتق شده از ماکروفاژ و ترشح سایتوکاین‌های التهابی را به کار گرفته‌اند. آنالیزهای بیشتر نشان داد که فوکوئیدان تولید CCL3 در سلول‌های CAL27 افزایش

آماده شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. رشد باکتری توسط فوکوئیدان اضافه شده به محیط کشت متوقف یا محدود نشد. همه فوکوئیدان‌ها هنگامی که به محیط کشت بافت اضافه شدند برای سلول‌های AGC سمی بودند و تعداد سلول‌های مقاوم را به طور چشم‌گیری کاهش دادند. فوکوئیدان آماده شده در ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر نشان داد به طور چشم‌گیری چسبندگی *H. pylori* کاهش یافته است (۳۳).

هیاشی و همکارانش (۲۰۰۸) نشان دادند که دریافت خوراکی فوکوئیدان حاصل از *U. pinnatifida* توانست موش‌های آزمایشگاهی را از ابتلا به عفونت HSV-1 محافظت کند، به طوری که با بقای بیشتر و کاهش زخم همراه بود. همچنین پس از دریافت خوراکی فوکوئیدان فعالیت لئوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی نیز در موش‌های مبتلابه HSV-1 افزایش یافته بود. به علاوه تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده نیز پس از دریافت فوکوئیدان به مدت ۳ هفته ارتقا یافت؛ بنابراین نتایج فوکوئیدان می‌تواند به عنوان یک ترکیب میکروبی ساید (ضد میکروب) برای پیشگیری از انتقال HSV عمل کند، به طوری که سبب مهار مستقیم تکثیر ویروس و تحریک هر دو سیستم ایمنی ذاتی (innate) و اکتسابی (adaptive) خواهد شد (۳۴).

بررسی فعالیت ضدویروسی قطعات مختلف مشتق شده از فوکوئیدان (S1-S3) در برابر HSV-1 و HSV-2 بر سلول‌های Vero صورت گرفت و گروه کنترل نیز با هپارین مورد درمان قرار گرفتند. هر سه نمونه‌ی سولفات‌ها دارای فعالیت ضد هرپسی بالقوه‌ای بودند. همچنین فوکوئیدان‌های سولفات‌ها نسبت به گروه کنترل درمان شده با هپارین مهارگر قوی‌تری در برابر ویروس هرپس بودند، بدین صورت که این ویژگی به درجه‌ی سولفات‌ها بودن وابسته است که در این میان S3 (پلی ساکارید فراسولفات‌ها) بالاترین فعالیت را داشت. برای تعیین محدوده‌ی فعالیت ضد هرپسی این ترکیب، S3 را در برابر HSV-1 آزمودند. نشان داده شد که S3 مهارگری مؤثر در برابر پروتئین TK موجود در HSV-1 مقاوم به آسیکلوویر B2006 و همچنین پروتئین یک C3-syn 14-1 است؛ بنابراین فوکوئیدان می‌تواند به عنوان عاملی بی‌خطر و بدون سمیت و مفید و همچنین ارزان مورد استفاده قرار گیرد (۳۴). فعالیت ضدویروسی فوکوئیدان استخراج شده از جلبک کلادوسیفون اوکامورانوس علیه ویروس بیماری نیوکاسل (NDV) در آزمایشگاه مشخص شد. ویروس بیماری نیوکاسل

اثرات سرکوب کننده تومور دارند. در بحث آپوپتوز سلولی، Akt نقش مهمی در مسیر سیگنال دهی سلول، رشد و بقا سلول دارد. مطالعات مشخص کرده‌اند که سلول‌های سرطانی سطوح غیرعادی از فعالیت Akt در مسیر سیگنال دهی دارند. فعالیت غیرعادی Akt و PI3K مسئول کاهش آپوپتوز در سلول‌های سرطانی و افزایش میزان رشد و بقا سلول‌های سرطانی می‌شود؛ بنابراین مهار مسیر Akt و PI3K در سلول سرطانی ممکن است رویکرد مفیدی در بازبایی میزان آپوپتوز نرمال در سلول‌های سرطانی شود. فعالیت ضد سرطانی فوکوئیدان گونه آنداریا پیناتیفییدا (*Undaria pinnatifida*) نشان داد که میزان بیان پروتئین‌ها مرتبط با فعالیت Akt و PI3K در مدل‌های *in vitro* و *in vivo* است. بر اساس این مطالعه فوکوئیدان فسفوریلایسیون پروتئین‌های همراه با Akt و PI3K را مهار می‌کند و بنابراین میزان بیان پروتئین‌ها کاهش می‌یابد (۳۰). در مطالعه‌ای دیگر، میزان micro RNA-29 در سلول‌های HCC بعد از تأثیر فوکوئیدان بررسی گردید. طبق نتایج به دست آمده مشخص شد فوکوئیدان بیان mir-29 را القا می‌کند و بیان DNA متیل ترانسفراز 3B در سلول‌های سرطانی را مهار می‌کند (۳۱). همچنین مطالعاتی در مورد اثرات ضدویروسی و ضد باکتری ترکیب فوکوئیدان صورت گرفته است:

اثرات هم‌افزایی بین فوکوئیدان و آنتی‌بیوتیک علیه استرپتوکوکوس ارئوس مقاوم به متیسیلین کلینیکی بررسی گردید. اثر فوکوئیدان همراه با آنتی‌بیوتیک و بدون آنتی‌بیوتیک علیه استرپتوکوکوس اورئوس مقاوم به متیسیلین کلینیکی با هر دو روش رقت بروس و چک بورد و بررسی زمان کشته شدن، آزمایش شد. حداقل غلظت محدودکننده به حداقل تراکم کشندگی باکتری برای فوکوئیدان با غلظت‌های مختلفی از آمپی‌سیلین بررسی گردید. ۲ تا ۶ ساعت بعد از تیمار با ۱/۲ حداقل غلظت محدودکننده فوکوئیدان و ۱/۲ حداقل غلظت محدودکننده آنتی‌بیوتیک، افزایش میزان کشته شدن بر واحد CFU/mL نسبت به نمونه‌ای که بدون تیمار فوکوئیدان بود را نشان داد. نتایج نشان دادند که فوکوئیدان می‌تواند به عنوان عامل ضد باکتریایی طبیعی در برابر داروهای چندگانه ضد باکتری به کار گرفته شود (۳۲).

مطالعات نشان دادند که در آزمایشگاه فوکوئیدان چسبندگی هلیکوباکتر پیلوری به سلول‌های AGC را قطع می‌کند. در این مطالعه فعالیت سه فوکوئیدان A، B، Undaria extract

می‌تواند به‌عنوان کاندیدی برای توسعه گزینه‌های درمانی جدید در ترکیب با مهارکننده‌هایی مثل نورامینیداز مثل اسلتامیویر به کار گرفته شود (۳۶).

در مطالعه‌ای نشان داده شد که فوکوئیدان اثر تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی بر باکتری‌های لاکتیک اسید را افزایش می‌دهد. فوکوئیدان علاوه بر اثرات تعدیل‌کنندگی در تومور و ویروس، باکتری لاکتیک اسید (LAB) را نیز تعدیل می‌کند. در این مطالعه شرح داده شد که فوکوئیدان اثرات پروبیوتیک LAB بر عملکرد ایمنی افزایش می‌دهد. با استفاده از ماکروفاژهای پیرز پیچ و طحال در آزمایشگاه تأیید شد که فوکوئیدان تولید اینترفرون گاما در پاسخ به گونه‌های LAB را تقویت می‌کند. در مطالعه آزمایشگاهی تعادل Th1/Th2 به‌وسیله فوکوئیدان و KK221 (*Tetragenococcus halophilus*) بهبود یافت. در مطالعات پیشین شرح داده شده بود که *Tetragenococcus halophilus* خواص آنتی‌آلرژیک دارد و باعث افزایش تولید اینترفرون گاما می‌شود. این یافته‌ها نشان دادند که ترکیب فوکوئیدان و KK221 تولید IL-2 توسط ماکروفاژها را افزایش داده که IL-2 نیز تولید اینترفرون گاما را افزایش داد. این مطالعه نشان داد که فوکوئیدان می‌تواند سبب بهبود اثرات مفید LAB در عملکرد ایمنی شود (۳۷). همچنین اثر هم‌افزایی فوکوئیدان با آنتی‌بیوتیک‌ها علیه باکتری‌های بیماری‌زای دستگاه گوارش مورد مطالعه قرار گرفت. در این آزمایش فوکوئیدان به‌تنهایی و همراه با آنتی‌بیوتیک به روش حمام رقیق و chequerboard و بررسی زمان کشته شدن ارزیابی گردید. حداقل غلظت مهارکنندگی فوکوئیدان به حداقل غلظت باکتریایی علیه تمام باکتری‌های مورد آزمایش با آنتی‌بیوتیک‌های آمپی‌سیلین و جنتامایسین ارزیابی شد. در نتیجه ترکیب آنتی‌بیوتیک با فوکوئیدان حداقل غلظت باکتریایی و حداقل غلظت مهارکنندگی به یک‌هشتم کاهش یافت. بعد از یک تا سه ساعت پس از تیمار با حداقل غلظت مهارکنندگی فوکوئیدان به میزان ۵۰ واحد و حداقل غلظت مهارکنندگی آنتی‌بیوتیک به میزان ۵۰ واحد، اثر مهارکنندگی بسیار بیشتر از زمانی بود که آنتی‌بیوتیک به‌تنهایی به کار گرفته شد (۳۸).

اثر حمایتی فوکوئیدان در موش‌های با استرپتوزوتوسین القاکننده نفروپاتی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. نفروپاتی دیابتی (DN) به‌عنوان مرحله آخر بیماری کلیوی ایجاد می‌شود؛ اما استراتژی‌ها برای بهبود این عارضه ضعیف هستند. در این

سبب بیماری عفونی در پرندگان می‌شود. علیرغم واکسیناسیون NDV همچنان شیوع دارد و ضرورت دارد که پیشگیری و کنترل آن افزایش یابد. در این بررسی پتانسیل فعالیت ضدویروسی فوکوئیدان و مکانیسم عمل آن بر روی ویروس ارزیابی گردید. سیتوتوکسیسیتی فوکوئیدان توسط MTT اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری واحدهای تشکیل‌دهنده پلاک مهار و فوکوئیدان انجام شد. نتایج به‌دست‌آمده، سیتوتوکسیسیتی فوکوئیدان علیه ویروس NDV به‌وسیله MTT نشان دادند. همچنین مشخص شد که در مراحل اولیه عفونت، ویروس مهار می‌شود (۰-۶۰ دقیقه پس از عفونت). آزمایش نفوذ ویروس در انواع سوش‌های ویروس NDV بررسی گردید و نتایج به‌دست‌آمده را تأیید کرد. نتایج نشان دادند که ۴۸٪ از عفونت ویروسی و همین‌طور بیان پروتئین HN کاهش یافته است. در بررسی‌های تلفیقی، تعداد سلول‌های ادغام‌شده (یک سلول با چندین هسته) هنگامی که فوکوئیدان افزوده شد قبل از شکسته شدن پروتئین‌های تلفیقی تا ۷۰٪ کاهش یافته بود. نتایج این بررسی نشان داد که فوکوئیدان استخراج شد از گونه اوکامورانوس سمیت کمی دارد که می‌تواند برای صنایع پرورش ماکیان استفاده گردد (۳۵).

در بررسی که توسط هیاشی و همکاران (۲۰۱۳) صورت گرفت، اثر ضدویروسی فوکوئیدان استخراج‌شده از *Unduria pinnatifida* در موش با ایمنی نرمال و ایمنی کاهش‌یافته مبتلا به آنفولانزا A مطالعه گردید. از آنجا که در حال حاضر آنفولانزا نگرانی دائمی محسوب می‌شود، پاتوژن آن مسئول سبب مریضی، مرگ میر و اپیدمی است. به همین منظور برای جلوگیری از شیوع و بهبود بیماری آنفولانزا داروهای مختلفی به کار گرفته شده است. مشاهده شد که برخی پلی‌ساکاریدها می‌توانند کاندیدی برای کنترل و مهار آنفولانزا باشند، از جمله پلی‌ساکاریدی مثل سولفات دکستران در آزمایشگاه تکثیر ویروس آنفولانزا A را محدود می‌کند. فوکوئیدان بر روی ویروس آنفولانزا A تأثیر داشته و هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی را در موش‌های آلوده تحریک می‌کند. در این بررسی تجویز خوراکی فوکوئیدان در موش‌های با ایمنی کاهش‌یافته و با سیستم ایمنی سالم که آلوده به ویروس آنفولانزا بودند ارزیابی گردید. در موش‌های با سیستم ایمنی کاهش‌یافته مشاهده شد که ویروس‌ها هیچ مقاومتی به فوکوئیدان نداشته‌اند. همچنین فوکوئیدان میزان تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس را در هر دو گونه موش افزایش داد. از این مطالعه نتیجه‌گیری گردید که فوکوئیدان

آنتی‌بادی‌ها به واکسن‌های فصلی کمک‌کننده به تعدیل سیستم است. اثر فوکوئیدان به‌صورت وزیکول در عملکرد دندریتیک سل‌ها و همین‌طور اثر ادجوانی بررسی گردید. نتایج نشان دادند که فوکوئیدان به‌عنوان ادجوانت پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی و فعال‌سازی سلول‌های T کشنده را افزایش می‌دهد. همچنین نتایج جدید، توسعه فوکوئیدان به‌عنوان درمان در بیماری عفونی کمبات و سرطان را تقویت کردند (۴۱).

Toll like receptor (TLR) گیرنده‌های غشایی در سیستم ایمنی ذاتی هستند. تحقیقات نشان داده فوکوئیدان از گونه‌های لامیناریا جاپونیکا، لامیناریا سیکورویدز و فوکوس اوانسنز فعال شده و به گیرنده‌های Toll like در انسان متصل می‌شود. فوکوئیدان به‌واسطه NF-kB متصل شده و سیستم دفاعی را تقویت می‌کند. همچنین تیمار با فوکوئیدان منجر به افزایش سایتوکاین، کموکاین و بیان مولکول‌های MHC، در سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی شده است. مطالعات نشان داد فوکوئیدان با تقویت پاسخ‌های هر دو ایمنی ذاتی و اکتسابی از سلول‌ها در مقابل پاتوژن‌ها محافظت کرده است (۴۲). اثر فوکوئیدان بر انگل لشمانيوز در مدل موشی مورد بررسی قرار گرفت. انگل لشمانيوز مسیر القای MAPK را در ماکروفاژ مهار می‌کند و از تولید نیتريت اکساید و گونه اکسیژن فعال که سبب تخریب انگل می‌شود، جلوگیری می‌کند؛ فوکوئیدان این مکانیسم را مجدداً فعال می‌کند و بنابراین سبب پاک‌سازی انگل می‌شود. فوکوئیدان به‌عنوان تعدیل‌کننده بالقوه با نقش‌ها و هدف‌های متعدد نه‌تنها تولید ترکیبات ضد میکروبی سیستم ایمنی مثل NO و ROS را افزایش می‌دهد بلکه در سایتوکاین‌های Th<sub>1</sub> و Th<sub>2</sub> میزبان تعادل برقرار می‌کند. مطالعه بیشتر شواهد بالینی نشان داد که فعال شدن NF-kB توسط فوکوئیدان ممکن است پیش‌نیاز برای حل مشکل بیماری توسط Th<sub>1</sub> با ریشه‌کنی کامل انگل باشد (۴۳).

همچنین تأثیرات مثبت فوکوئیدان در بیماران با عفونت هپاتیت C مزمن به‌طور آزمایشگاهی و بالینی بررسی گردید. سلول‌های مبتلا به ویروس هپاتیت C در حضور فوکوئیدان استخراج‌شده از کلادوسیفون اوکامورانوس کشت داده شد و میزان تکثیر ویروس اندازه‌گیری گردید. در مطالعه‌ی بدون کنترل ۱۵ بیمار با عفونت هپاتیت C مزمن و بیماران مبتلا به سیروز سرطان کبد، سلول کبدی با فوکوئیدان (۰.۸۳ گرم بر لیتر) برای ۱۲ ماه تیمار شدند. نشانه‌های کلینیکی، تست‌های بیوشیمیایی و سطح HCV RNA قبل، در طول آزمایش و بعد از تیمار اندازه‌گیری شد. نتایج نشان

مطالعه اثر فوکوئیدان برای تأثیر بر استرپتوزوتوسین القاکننده دیابت در موش‌ها بررسی گردید. اثر فوکوئیدان بر روی موش‌ها به مدت ده هفته بررسی گردید. در گروه تیمار شده با فوکوئیدان سطح گلوکز خون، BUN، Ccr و Ucr به‌طور چشم‌گیری کاهش یافت و مقدار میکروآلبومین، انسولین سرمی،  $\beta_2$ -میکروگلوبولین به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. علاوه بر این در سنجش شکل کلیه بهبودی دیده شد. فوکوئیدان می‌تواند ناهنجاری‌های متابولیک دیابتیک در موش‌ها را اصلاح کند و پیشرفت مشکلات کلیه دیابتی را به تعویق بیندازد (۳۹). در مورد تأثیرات ضد باکتریایی تصور نمی‌شود که فوکوئیدان به‌طور مستقیم اثر ضد باکتریایی داشته باشد، با این حال نتایج نشان داد که فوکوئیدان در محیط کشت به‌طور مؤثری تأثیر آنتی‌بیوتیک علیه باکتری‌های دستگاه گوارشی را افزایش داده است. ممکن است با مصرف خوراکی فوکوئیدان مقاومت به عفونت‌های باکتریایی افزایش یابد. در مورد ویروس‌ها مشاهده شده که مرض‌های ایجاد شده توسط پارامیکسوویروس بر بسیاری از گونه‌های حیوانات تأثیر می‌گذارد. در این مطالعه، کلادوسیفون (*Cladosiphon*) فوکوئیدان در دوز بسیار پایین ورود ویروس‌های به سلول را مهار می‌کند که پتانسیل درمانی فوکوئیدان برای دامپزشکی و سلامت حیوانات را مشخص کرد. در مطالعه‌ای که برای بررسی تأثیر فوکوئیدان بر اندوتوکسین‌ها صورت گرفت، مشخص شد تجویز زیرپوستی یا خوراکی فوکوئیدان می‌تواند به‌طور مؤثری اثرات اندوتوکسین‌های القاکننده آسیب متابولیک را در زمینه‌ی کلینیکی کاهش دهد و فوکوئیدان می‌تواند مکمل غذایی بسیار مناسبی باشد. در مطالعات انجام‌شده تأیید شد که فوکوئیدان می‌تواند به‌طور مؤثری از آسیب‌های التهابی پس از سکت در مدل‌های موشی جلوگیری کند. کاربرد موضعی فوکوئیدان علیرغم وزن مولکولی بالای آن اثر ضدالتهابی در التهاب پوستی اعمال کرد. تحقیقات ژاپنی‌ها تشریح کرده که فوکوئیدان با سرکوب IgE در سلول‌های خونی در بیماران آتوپیک درماتیت مؤثر است. علاوه بر این، کاربرد فوکوئیدان استخراج‌شده از آنداریا پیناتیفیدا (*Undaria pinnatifida*) در مدل‌های موشی نشان داده که تأثیر آن متناسب با تأثیر دگزامتازون است. همین‌طور فوکوئیدان به‌عنوان درمان برای التهاب روده مناسب دیده شده است (۴۰). همچنین مطالعات نشان دادند که استفاده از یک گرم فوکوئیدان گونه *Undaria pinnatifida* در بیماران پیر بستری در خانه، همراه با پاسخ

In vivo تعدادی Rat تزریق شد. آزمایش‌های In vitro و Invitro نشان داد که میکروپارتیکل‌های اکسید آهن و فوکوئیدان به محل‌های التهاب مشابه حرکت لکوسیت‌ها حرکت کرده و به گیرنده‌های خود در سلول‌های اندوتلیال متصل شده‌اند و در اندوتلیوم فعال شده محل التهاب آنوریسم آئورت شکمی قابل‌ردیابی بودند. گروه‌های سولفات فوکوئیدان در میکروپارتیکل‌های به‌کاررفته به‌عنوان لیگاند به گیرنده‌های P-selectin (PSGL-1) (یکی از گیرنده‌های اصلی چسبندگی لکوسیت) به سلول‌های اندوتلیال عروق شکمی متصل شده بودند (۴۶). همچنین در محیط آزمایشگاه با استفاده از تست فلوسایتومتری نیز مشخص شد که میکروپارتیکل‌های اکسید آهن- فوکوئیدان (Mpio-fucoidan) و میکروپارتیکل‌های فوکوئیدان (Pm-Fucoidan) تمایل بیشتری برای اتصال به P-selectin داشتند. بررسی رفتار حرکتی نشان داد که بلافاصله پس از تزریق، تعداد MP-Fucoidan انباشته‌شده در منطقه اندوتلیوم فعال افزایش یافته درحالی‌که در طول زمان تعداد میکروپارتیکل‌ها بدون فوکوئیدان (MP) افزایش نیافت. همچنین میکروپارتیکل‌های فوکوئیدان سولفات در مناطق غیر ملتهب یافت نشدند. در این مطالعه میکروپارتیکل- تکنتیوم ۹۹ (Tc99-MP) و میکروپارتیکل فوکوئیدان- تکنتیوم ۹۹ (Tc99-Fucoidan) به ورید تناسلی Rat تزریق شد و با استفاده از SPECT این میکروپارتیکل‌ها در آنوریسم آئورت شکمی دنبال شدند (۴۶).

از تکنتیوم Tc99 برای نشان‌دار کردن و قند فوکوئیدان سولفات به‌عنوان لیگاند در این میکروپارتیکل‌های ساخته‌شده از آب و روغن استفاده شد. در تصویربرداری SPECT در موش‌های AAA و سالم که میکروپارتیکل‌های فوکوئیدان تزریق شده بودند بیشترین پراکنش نور در موش‌های AAA نسبت به موش‌های سالم دیده شد (۴۷). همین‌طور برای تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی از نمونه‌های سالم و AAA سکشن تهیه شد. اتورادیوگرافی شصت دقیقه بعد از تزریق MP-Tc-Fucoidan حضور سیگنال‌های آن در محل التهاب هفت بار قوی‌تر از نمونه‌های آئورته سالم مشخص گردید. این مطالعات نشان داد که می‌توان از این میکروپارتیکل‌های فوکوئیدان برای کاربردهای تشخیصی استفاده کرد و مدل‌سازی‌های دوزیمتری انجام‌شده برای آن کاربردهای Clinical trials آن را ممکن کرده است (۴۸).

داد فوکوئیدان به‌طور مستقل بیان و تکثیر HCV را محدود می‌کند. در طول ۸ تا ۱۰ ماه از تیمار با فوکوئیدان، سطح HCV RNA به‌طور قابل‌توجهی در مقایسه با سطح پایه کم شده بود. یافته‌ها توضیح دادند که فوکوئیدان ترکیبی ایمن و مفید در درمان بیماران با بیماری کبدی مزمن مبتلا به HCV است (۴۴). مطالعه هدفمند کردن فوکوئیدان با استفاده از نانو ذرات بر روی مولکول‌های متاستازی سرطان انجام شد و نانو ذرات فوکوئیدان هدف P-selectin قرار گرفت. کمپلکس نانو ذرات پروتامین فوکوئیدان با P-selectin اندوسیتوز می‌شوند. نتایج تحریک تنظیم‌شده و اثرات محدودکننده علیه متاستاز سل لاین MDA-MB-231 سرطان سینه دارد. پروتامین به دلیل اینکه ۶۰٪ از ترکیب اسیدآمینه‌های آن آرژینین است توانایی انتقال از هسته دارد. در اندازه‌گیری‌های نور سنجی نشان داده شد که ترکیب محلول فوکوئیدان و پروتامین هر دو انتقال داده‌شده‌اند. بعد از شکل‌گیری نانو کمپلکس فوکوئیدان/ پروتامین، شکل‌گیری کویل‌های نامنظم به مارپیچ‌های آلفا تغییر کرد. گزارش شد که پروتامین با تشکیل کمپلکس‌های DNA و RNA تشکیل آلفا هلیکس دهد؛ بنابراین کمپلکس پروتامین / فوکوئیدان می‌تواند برای آزادی دارو مورد استفاده قرار بگیرد. نانو ذرات پروتامین/ فوکوئیدان حساس به آنزیم و PH می‌تواند به‌عنوان کاندید برای آزاد کردن داروها داخل سلول‌ها علیه سرطان‌های متاستازی سینه توصیه شوند (۴۵).

### کاربردهای فوکوئیدان در تشخیص

در مورد استفاده از فوکوئیدان به‌عنوان ابزار تشخیصی مطالعاتی صورت گرفته و به نتایج مثبتی دست‌یافته‌اند. در بیماری آنوریسم آئورت شکمی (AAA) به دلیل مشکلاتی که در تشخیص به‌موقع آن و عدم کارایی ابزارهای تشخیصی وجود دارد، عمدتاً تشخیص به‌موقع صورت نگرفته و سبب خونریزی شکمی و مرگ‌ومیر می‌گردد. در بررسی‌های انجام‌شده دیده‌شده است که فوکوئیدان می‌تواند به کمک ابزارهای تشخیصی آمده و در تشخیص به‌موقع آنوریسم آئورت شکمی کارآمد باشد. با استفاده از ابزار تشخیصی MRI میکروپارتیکل‌های ساخته‌شده از آب و روغن و مخلوط اکسید آهن همراه با قندهای Dextran, Pullulan Fluorescein و Isothiocyanate Dextran, Fucoidan و میکروپارتیکل‌های بدون قند فوکوئیدان ایجاد کرده‌اند. این میکروپارتیکل‌ها به ناحیه

## نتیجه گیری

فعالیت‌های دارویی بی‌شماری مثل اثرات آنتی‌اکسیدان، آنتی‌باکتریال، آنتی‌وایرال، تحریک‌کننده سیستم ایمنی، ضد انعقاد و ضد سرطان دارند. در حال حاضر چالش‌های استفاده از منابع دریایی در زمینه‌های مختلف مرتبط با سلامت انسان با برنامه‌های استراتژیک منطبق شده‌اند و انتظار می‌رود با بررسی تنوع زیستی و عملکردهای ترکیبات به همراه رویکرد هدفمند بتوان از توانایی‌های بالقوه موجود در جلبک‌ها حداکثر استفاده کرد و آن‌ها را در صنعت داروسازی، پیشگیری، تشخیص و درمان به کاربرد.

## تشکر و قدردانی

مطالعه پیش رو حاصل بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد نگارنده است که در دانشگاه خلیج فارس با کد ۱۵۷۲۸۸۳ به ثبت رسیده است. مراتب قدردانی خود را از کسانی که ما را در این پژوهش یاری نموده‌اند به‌جا می‌آوریم.

## تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

محیط دریا میکرو و ماکرو ارگانسیم‌های متنوعی را دارد که متابولیت‌های ثانویه با فعالیت‌های خاص تولید می‌کنند. مواد کاربردی از محیط دریا شامل اسیدهای چرب اشباع‌نشده، پلی ساکاریدها، مواد معدنی، ویتامین‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها، آنزیم‌ها و پپتیدهای زیست فعال هستند. این ترکیبات زیست فعال می‌توانند برای سلامت انسان مورد استفاده قرار گیرند و منبع خوبی برای ترکیبات دارویی پایدار و بدون عوارض جانبی یا عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای شیمیایی باشند؛ مانند سایر گیاهان، جلبک‌ها حاوی مواد مختلف آلی و غیر آلی هستند که می‌توان از آن‌ها برای سلامت انسان بهره برد. جلبک‌های دریایی منابع غنی از ترکیبات فعال زیستی به شمار می‌روند که قادر به تولید انواع متابولیت‌ها با طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های زیستی هستند. بسیاری از ریزجلبک و ماکرو جلبک‌ها منابع خوبی از کربوهیدرات‌ها با کاربردهای متنوع به سبب ویژگی‌های زیست ساختاری‌شان هستند. پلی ساکاریدهای دریایی (عمدتاً کیتین، کیتوزان، فوکوئیدان، کاراژینان و آلژینات) با تأثیر بر روی تکثیر و چرخه سلولی و تنظیم مسیرهای متابولیک مختلف

## References

1. Chandini SK, Ganesan P, Bhaskar N. In vitro antioxidant activities of three selected brown seaweeds of India. *Food chemistry*. 2008, 107(2):707-13.
2. Tseng CK. Algal biotechnology industries and research activities in China. *Journal of Applied Phycology*. 2001, 13(4):375-80.
3. Patankar MS, Oehninger S, Barnett T, Williams RL, Clark GF. A revised structure for fucoidan may explain some of its biological activities. *Journal of Biological Chemistry*. 1993,268(29):21770-6.
4. Eluvakkal T, Sivakumar SR, Arunkumar K. Fucoidan in some Indian brown seaweeds found along the Coast Gulf of Mannar. *International Journal of Botany*. 2010;6(2):176-81.
5. Li B, Lu F, Wei X, Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules*. 2008,13(8):1671-95.
6. Rioux LE, Turgeon SL, Beaulieu M. Effect of season on the composition of bioactive polysaccharides from the brown seaweed *Saccharina longicruris*. *Phytochemistry*. 2009,70(8):1069-75.
7. Berteau O, Mulloy B. Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology*. 2003,13(6):29R-40R.
8. Chevotot L, Foucault A, Chaubet F, Kervarec N, Sinquin C, Fisher AM, Boisson-Vidal C. Further data on the structure of brown seaweed fucans: relationships with anticoagulant activity. *Carbohydrate Research*. 1999,319(1-4):154-65.
9. Pereira L, Amado AM, Critchley AT, Van de Velde F, Ribeiro-Claro PJ. Identification of selected seaweed polysaccharides (phycocolloids) by vibrational spectroscopy (FTIR-ATR and FT-Raman). *Food Hydrocolloids*. 2009,23(7):1903-9.
10. Nishino T, Fukuda A, Nagumo T, Fujihara M, Kaji E. Inhibition of the generation of thrombin and factor Xa by a fucoidan from the brown seaweed *Ecklonia kurome*. *Thrombosis Research*. 1999,96(1):37-49.



11. Bakhshi.N.(1394). "Fucoidan Extracted from *Sargassum vulgare* Brown Algae and Evaluate Anticoagulant effect on Human Blood Plasma", Masters, Marine science and the technical, Khoramshahr University. /In Persian/
12. Li B, Lu F, Wei X, Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules*. 2008,13(8):1671-95.
13. Springer GF, Wurzel HA, McNeal Jr GM, Ansell NJ, Doughty MF. Isolation of anticoagulant fractions from crude fucoidin. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1957,94(2):404-9.
14. Fitton JH. Therapies from fucoidan; multifunctional marine polymers. *Marine drugs*. 2011,9(10):1731-60.
15. Oh B, Kim J, Lu W, Rosenthal D. Anticancer effect of fucoidan in combination with tyrosine kinase inhibitor lapatinib. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
16. Xue M, Ge Y, Zhang J, Wang Q, Hou L, Liu Y, Sun L, Li Q. Anticancer properties and mechanisms of fucoidan on mouse breast cancer in vitro and in vivo. *PLoS one*. 2012 Aug 20;7(8):e43483.
17. Somasundaram SN, Shanmugam S, Subramanian B, Jaganathan R. Cytotoxic effect of fucoidan extracted from *Sargassum cinereum* on colon cancer cell line HCT-15. *International journal of biological macromolecules*. 2016 Oct 1;91:1215-23.
18. Atashrazm F, Lowenthal R, Woods G, Holloway A, Dickinson J. Fucoidan and cancer: a multifunctional molecule with anti-tumor potential. *Marine drugs*. 2015;13(4):2327-46.
19. Cumashi A, Ushakova NA, Preobrazhenskaya ME, D'incecco A, Piccoli A, Totani L, Tinari N, Morozovich GE, Berman AE, Bilan MI, Usov AI. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*. 2007 May 1;17(5):541-52.
20. Jin JO, Zhang W, Du JY, Wong KW, Oda T, Yu Q. Fucoidan can function as an adjuvant in vivo to enhance dendritic cell maturation and function and promote antigen-specific T cell immune responses. *PLoS one*. 2014 Jun 9;9(6):e99396.
21. Park HY, Choi IW, Kim GY, Kim BW, Kim WJ, Choi YH. Fucoidan induces G1 arrest of the cell cycle in EJ human bladder cancer cells through down-regulation of pRB phosphorylation. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2015 Jun;25(3):246-51.
22. Wei C, Xiao Q, Kuang X, Zhang T, Yang Z, Wang L. Fucoidan inhibits proliferation of the SKM-1 acute myeloid leukaemia cell line via the activation of apoptotic pathways and production of reactive oxygen species. *Molecular medicine reports*. 2015 Nov 1;12(5):6649-55.
23. Kim EJ, Park SY, Lee JY, Park JH. Fucoidan present in brown algae induces apoptosis of human colon cancer cells. *BMC gastroenterology*. 2010 Dec;10(1):96.
24. Nagamine T, Hayakawa K, Kusakabe T, Takada H, Nakazato K, Hisanaga E, Iha M. Inhibitory effect of fucoidan on Huh7 hepatoma cells through downregulation of CXCL12. *Nutrition and cancer*. 2009 May 7;61(3):340-7.
25. Lee H, Kim JS, Kim E. Fucoidan from seaweed *Fucus vesiculosus* inhibits migration and invasion of human lung cancer cell via PI3K-Akt-mTOR pathways. *PLoS one*. 2012 Nov 30;7(11):e50624.
26. Choo GS, Lee HN, Shin SA, Kim HJ, Jung JY. Anticancer effect of fucoidan on DU-145 prostate cancer cells through inhibition of PI3K/Akt and MAPK pathway expression. *Marine drugs*. 2016 Jul;14(7):126.
27. Lin J, Wang K, Wang H, Shao Q, Luan Y, Xu Y, Song X, Tan W, Liu S, Wei F, Qu X. Fucoidan reduced the invasion of oral squamous cell carcinoma cells and modified their effects to macrophages. *Medical Oncology*. 2017 Jan 1;34(1):9.
28. Boo HJ, Hong JY, Kim SC, Kang JI, Kim MK, Kim EJ, Hyun JW, Koh YS, Yoo ES, Kwon JM, Kang HK. The anticancer effect of fucoidan in PC-3 prostate cancer cells. *Marine drugs*. 2013 Aug;11(8):2982-99.
29. Mohammadi E, Shabanpourh B, Kordjazi M. Chemical composition and functional properties of two brown seaweeds from the Qeshm Island, Iran.
30. Sanjeewa KA, Lee JS, Kim WS, Jeon YJ. The potential of brown-algae polysaccharides for the development of anticancer agents: An update on anticancer effects reported for fucoidan and laminaran. *Carbohydrate polymers*. 2017 Dec 1;177:451-9.
31. Yan MD, Yao CJ, Chow JM, Chang CL, Hwang PA, Chuang SE, Whang-Peng J, Lai GM. Fucoidan elevates MicroRNA-29b to regulate DNMT3B-MTSS1 axis and inhibit EMT in human hepatocellular carcinoma cells. *Marine drugs*. 2015 Sep 24;13(10):6099-116.
32. Choi SM, Jang EJ, Cha JD. Synergistic effect between fucoidan and antibiotics against clinic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2015 Apr 2;6(04):275.
33. Chua EG, Verbrugghe P, Perkins TT, Tay CY. Fucoidans disrupt adherence of *Helicobacter pylori* to AGS cells in vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015.
34. Hayashi K, Nakano T, Hashimoto M, Kanekiyo K, Hayashi T. Defensive effects of a fucoidan from brown alga *Undaria pinnatifida* against herpes simplex virus infection. *International immunopharmacology*. 2008 Jan 1;8(1):109-16.
35. Elizondo-Gonzalez R, Cruz-Suarez LE, Ricque-Marie D, Mendoza-Gamboa E, Rodriguez-Padilla C, Trejo-Avila LM. In vitro characterization of the antiviral activity of fucoidan from *Cladosiphon okamuranus* against Newcastle Disease Virus. *Virology journal*. 2012 Dec;9(1):307.
36. Hayashi K, Lee JB, Nakano T, Hayashi T. Anti-influenza A virus characteristics of a fucoidan from sporophyll of *Undaria pinnatifida* in mice with normal



- and compromised immunity. *Microbes and infection*. 2013 Apr 1;15(4):302-9.
37. Kawashima T, Murakami K, Nishimura I, Nakano T, Obata A. A sulfated polysaccharide, fucoidan, enhances the immunomodulatory effects of lactic acid bacteria. *International journal of molecular medicine*. 2012 Mar 1;29(3):447-53.
38. Lee KY, Jeong MR, Choi SM, Na SS, Cha JD. Synergistic effect of fucoidan with antibiotics against oral pathogenic bacteria. *Archives of oral biology*. 2013 May 1;58(5):482-92.
39. Wang J, Liu H, Li N, Zhang Q, Zhang H. The protective effect of fucoidan in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Marine drugs*. 2014 Jun;12(6):3292-306.
40. Shibata H, Kimura-Takagi I, Nagaoka M, HASHIMOTO S, SAWADA H, UYAMA S, YOKOKURA T. Inhibitory effect of Cladosiphon fucoidan on the adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric cells. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 1999;45(3):325-36.
41. Fitton J, Stringer D, Karpinić S. Therapies from fucoidan: an update. *Marine drugs*. 2015 Sep;13(9):5920-46.
42. Makarenkova ID, Logunov DY, Tukhvatulin AI, Semenova IB, Zvyagintseva TN, Gorbach VI, Ermakova SP, Besednova NN. Sulfated polysaccharides of brown seaweeds are ligands of toll-like receptors. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2012 Mar 1;6(1):75-80.
43. Sharma G, Kar S, Ball WB, Ghosh K, Das PK. The curative effect of fucoidan on visceral leishmaniasis is mediated by activation of MAP kinases through specific protein kinase C isoforms. *Cellular & molecular immunology*. 2014 May;11(3):263.
44. Mori N, Nakasone K, Tomimori K, Ishikawa C. Beneficial effects of fucoidan in patients with chronic hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012 May 14;18(18):2225.
45. Lu KY, Li R, Hsu CH, Lin CW, Chou SC, Tsai ML, Mi FL. Development of a new type of multifunctional fucoidan-based nanoparticles for anticancer drug delivery. *Carbohydrate polymers*. 2017 Jun 1;165:410-20.
46. Bonnard T, Serfaty JM, Journé C, Noe BH, Arnaud D, Louedec L, Derkaoui SM, Letourneur D, Chauvierre C, Le Visage C. Leukocyte mimetic polysaccharide microparticles tracked in vivo on activated endothelium and in abdominal aortic aneurysm. *Acta biomaterialia*. 2014 Aug 1;10(8):3535-45.
47. Bonnard T, Yang G, Petiet A, Ollivier V, Haddad O, Arnaud D, Louedec L, Bachelet-Violette L, Derkaoui SM, Letourneur D, Chauvierre C. Abdominal aortic aneurysms targeted by functionalized polysaccharide microparticles: a new tool for SPECT imaging. *Theranostics*. 2014;4(6):592.
48. Desbrée A, Bonnard T, Blanchardon E, Petiet A, Franck D, Chauvierre C, Le Visage C. Evaluation of Functionalized Polysaccharide Microparticles Dosimetry for SPECT Imaging Based on Biodistribution Data of Rats. *Molecular Imaging and Biology*. 2015 Aug 1;17(4):504-11.



## Review Article

**Fucoidan, Multifunctional Polysaccharide**Hosseinpouri A<sup>1\*</sup>, Mohammadi M<sup>2</sup>, Obeidi N<sup>3</sup>

1. Department of Cellular and Molecular Sciences, Faculty of Sciences, Khalij Fars University, Bushehr, Iran

2. Department of Biotechnology, Persian Gulf Studies and Research Center, Khalij Fars University, Bushehr, Iran

3. Department of Hematology, Faculty of Paramedicine, University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Received: 02 Oct 2018

Accepted: 06 May 2019

**Abstract**

**Background & Objective:** Marine algae contain bioactive compounds that produce a variety of metabolites. These metabolites have diverse biological activities. Fucoidan is a polysaccharide of sulfates produced by algae, and its biological activity has been studied extensively. Fucoidan is a sulfate-rich poly-saccharide containing a variety of compounds including, galactose, xylose, glucuronic acid and fucose.

**Materials & Methods:** Fucoidan has therapeutic properties that increase their healing properties with their degree of sulfation. Anticancer, antiviral, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory and adjuvant properties in many species of algae have been proven to have an effect on cell proliferation and cellular regimens and the regulation of various metabolic pathways.

**Results:** This polysaccharide has beneficial effects on human health and therefore is used in cosmetics, food and pharmaceutical industries. Non Toxicity is an important feature of Fucoidan, which is used as a confident structural compound that is a product of safety for consumption.

**Conclusion:** Today, a variety of Fucoidan compositions have been made; a variety of beverage, tablets, and capsules are now available on the market. It is hoped that more complete studies and clinical trials will be carried out for better utilization of this combination in the prevention, diagnosis, and treatment.

**Keywords:** Fucoidan, Brown Algae, Cancer, Polysaccharide, seaweed

**\*Corresponding Author:** Hosseinpouri Arghavan, Department of Cellular and Molecular Sciences, Faculty of Sciences, Khalij Fars University, Bushehr, Iran.

E-mail: A.Hosseinpouri@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7149-5715>