مقاله مروری

فوکوئیدان، پلی ساکارید چند عملکردی

ارغوان حسین پوری[۱*]، مهدی محمدی[۲]، نرگس عبیدی[۳]

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

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۷/۱۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۱۶

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 موردمطالعه قرارگرفته است، فوکوئیدان‌ها پلی ساکاریدهای غنی از سولفاته حاوی ترکیبات متنوعی ازجمله گالاکتوز، زیلوز و گلوکورونیک اسید و فوکوز هستند.

مواد و روش‌ها: فوکوئیدان‌ها دارای خواص درمانی هستند که این خواص درمانی با درجه سولفاته شدن آن‌ها افزایش پیدا می‌کند. خواص ضد سرطانی، ضدویروسی، ضد باکتری، ضد قارچ، ضدالتهاب و ادجوانتی آن‌ها در بسیاری از گونه‌های جلبک‌ها ثابت‌شده است که این تأثیرات به‌واسطه 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 به‌عنوان ترکیب ساختاری مطمئن به کار گرفته می‌شود و محصولی ایمن برای مصرف است.

نتیجه‌گیری: امروزه ترکیبات متنوعی از فوکوئیدان ساخته‌شده است؛ انواع نوشیدنی قرص و کپسول آن هم‌اکنون در بازار موجود است. امید می‌رود با مطالعات کامل‌تر و انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر بتوان از این ترکیب به‌طور مؤثرتری برای پیشگیری، تشخیص و درمان استفاده کرد.

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

مقدمه

دسته‌ای از ترکیبات زیست فعال که به‌تازگی توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است، پلی ساکاریدهای سولفاته می‌باشند. پلی ساکاریدهای سولفاته 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 ساکاریدهای سولفاته‌ی محلول در آب که از اجزاء فراوان دیواره‌ی سلولی جلبک‌ها هستند ترکیبات ضدویروسی 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 سولفاته دارای کاربردهای تجاری متنوعی هستند و در صنعت غذایی به‌عنوان تثبیت‌کننده، قوام دهنده، امولسیفیر و همچنین در مواد غذایی و نوشیدنی‌ها نیز استفاده می‌شوند (۲). ازاین‌رو، در طی سال‌های اخیر، استخراج پلی ساکاریدها از جلبک‌های دریایی و تعیین ویژگی‌های شیمیایی و خواص بیولوژیکی آن‌ها

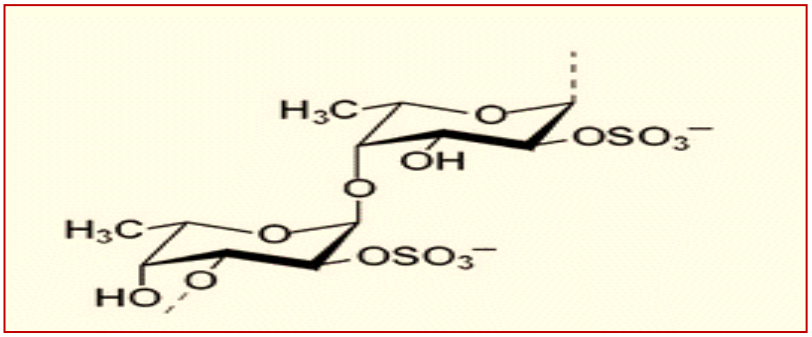
*نویسنده مسئول: **ارغوان حسین پوری**، گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج‌فارس، بوشهر، ایران
E-mail: A.Hosseinpouri@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7149-5715

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

فوکوئیدان برای اولین بار توسط Kylin نزدیک به یک قرن پیش جدا شد که شامل درصد قابل‌توجهی از L- فوکوز و گروه‌های استرسولفات بود. فوکوئیدان‌ها پلی ساکارید سولفاته 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 به قوانین آیوپاک، نام این ترکیبات فوکوئیدان است اما نام‌های دیگر مورداستفاده ازجمله: فوکوز، فوکوزان و فوکوزان سولفاته، گزارش گردیده است (۵). بررسی‌ها نشان داده که ترکیب شیمیایی و ساختار فوکوئیدان‌ها بسیار متنوع هستند (۶)(شکل ۱). فوکوئیدان‌ها پلی‌ساکارید سولفاته دیواره سلولی از جلبک قهوه‌ای حاوی L- فوکوز به‌عنوان واحد قند اصلی هستند. ساختمان اصلی فوکوئیدان‌ها شامل پیوند آلفا ۱ و ۳ سولفات L فوکوز و تکرار متناوب (1→3) α و (1→4) α باندهای گلیکوزید است (۶، ۸). مطالعات بسیاری در مورد خواص فوکوئیدان صورت گرفته است.

جدول ۱. انواع گونه‌های جلبک و رنگدانه‌های موجود در آن‌ها

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



شکل ۱. ساختار موتیف فوکوئیدان

مواد و روش‌ها

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

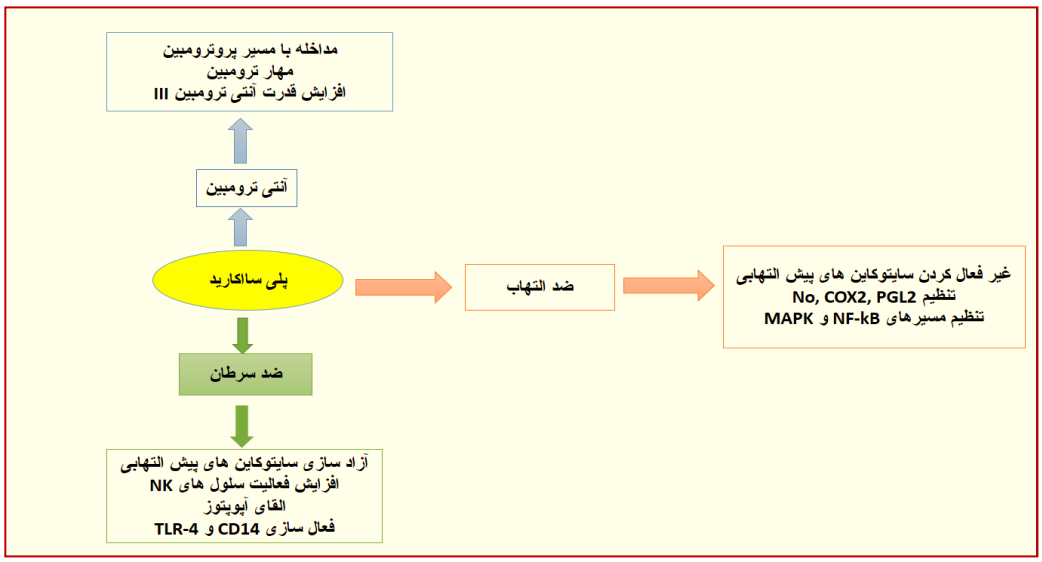
و ضد انعقاد صورت گرفت. مطالعه مقالات گردآوری‌شده در چهار دسته جمع‌بندی شدند. دسته اول، اثرات ضد انعقادی فوکوئیدان، دسته دوم، اثرات ضد سرطانی و آنتی‌اکسیدانی، دسته سوم اثرات ضدباکتریال و ضدویروسی فوکوئیدان و دسته چهارم کاربردهای فوکوئیدان در تشخیص برخی التهابات بررسی‌شده است. درمجموع چهل‌وهشت مقاله موردمطالعه 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 سولفاته 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، ازجمله هپارین، گلیکوزآمینوگلایکان، فوکوئیدان‌ها، کاراژینانزها، پنتوزان پلی سولفات و درماتان یا دکستران سولفات می‌باشند (۹). همچنین توضیح داده‌شده که پلی‌ساکاریدهای سولفاته فعالیت ضد انعقادی مختلفی از طریق تعامل با آنتی ترومبین ۳ یا هپارین کوفاکتور ۲ دارند. در مقایسه با هپارین، سولفات پلی-ساکارید دیگر، فوکوئیدان جداسازی شده از جلبک دریا نشان داده‌شده که انعقاد را تنظیم می‌کند. به‌ویژه، فوکوئیدان هنگامی‌که 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 TT، PT و 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 موردمطالعه از هپارین نیز مؤثرتر بوده (۱۲) و این توانایی را دارند که انعقاد خون را تنظیم کنند (۱۳). در بررسی‌های آزمایشگاهی دیده‌شده 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 سولفاته 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 انتخاب‌شده 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



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

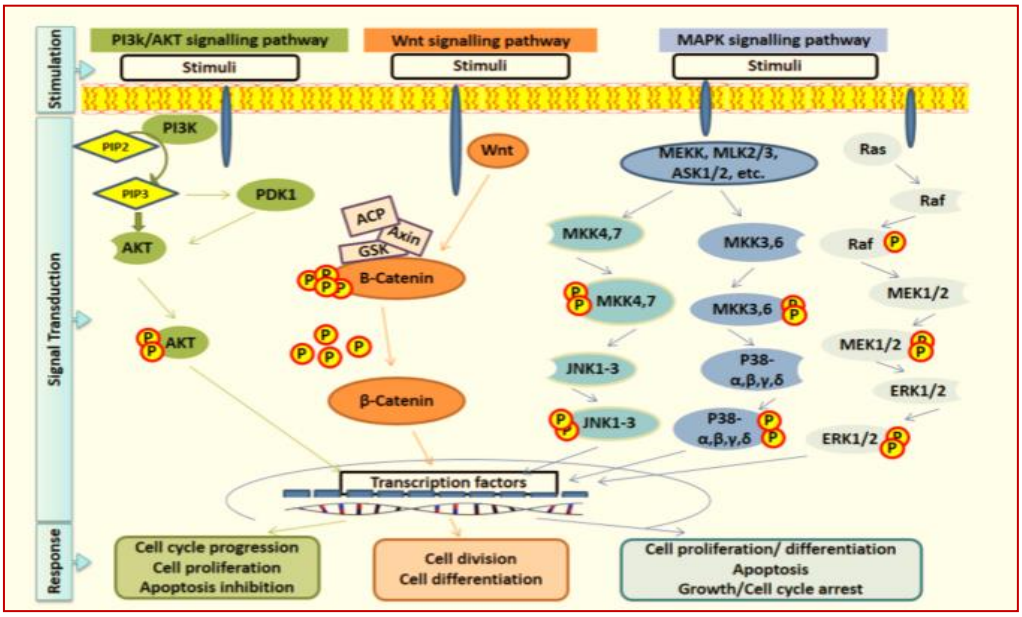
EGFR/ERBB2 در رشد سلول‌های سرطانی را در آزمایشگاه محدود نمی‌کند. هنگامی‌که رژیم فوکوئیدان در ترکیب با لاپاتینیب باشد اگرچه رشد سلول را در یک سل لاین محدود کرد اما در سایر رده‌های سلولی به‌طور مغایری با لاپاتینیب عمل می‌کند. این مطالعه نشان داد که رژیم فوکوئیدان این پتانسیل را دارد اثر بعضی از داروهای 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 فلورسنس، فلوسیتومتری و وسترن بلات برای تجزیه‌وتحلیل 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 الایزا 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 کاهشی بیان VEGF شده‌اند. بیان Bcl2 کاهش‌یافته و نسبت Bcl2 به Bax به‌طور چشم‌گیری کاهش‌یافته است. بیان سورویوین (Survivin) و پروتئین کیناز 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 *Surgussum 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 ۶۳/۵۸± ۰/۵۶٪ را نشان داد. اثر کشندگی توسط MTT بررسی گردید. فوکوئیدان استخراج‌شده سبب ۵۰٪ مرگ سلولی پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون با ۰±/۹۰۳۷ ۷۵ 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

ازجمله القای توقف چرخه سلولی، آپوپتوز و فعال‌سازی سیستم ایمنی دارد. فعالیت‌های دیگری از فوکوئیدان گزارش‌شده 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 می‌شود. گزارشی از توقف سلول سرطانی غیر کوچک ریوی مقاوم به شیمی‌درمانی(NSCLC) به ترتیب از آسکوفیلوم نودوزوم و بیفورکاریا بیفورکیت شده است. همچنین در چگونگی عمل فوکوئیدان شرح داده‌شده که فوکوئیدان به‌طور چشم‌گیری سیکلین D1، سیکلین D2 و CDK4 در سلول سرطانی را تنظیم کاهشی می‌دهد. فوکوئیدان خام از جلبک فوکوس وزیکولوس سطح P21/WAF1/CIP1 در سلول‌های PC3 را افزایش می‌دهد و E2F، فاکتور رونویسی باعث پیشرفت سلول از G1 به فاز S را تنظیم کاهشی داده است. فوکوئیدان به‌طور گسترده‌ای متاستاز سلول‌های سرطانی را کاهش می‌دهد. فوکوئیدان با سلول‌های سرطانی برای اتصال به غشای پایه رقابت می‌کند و به این شکل از تهاجم سلول سرطانی جلوگیری می‌کند. مطالعات بعدی نشان دادند که فوکوئیدان با تمایل بالایی به فیبرونکتین متصل می‌گردد و از اتصال سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. در تائید این مطالعه نشان داده‌شده که فوکوئیدان سرعت گسترش سلول‌های ادنوکارسینومای پستان بر روی پلیت کشت حاوی فیبرونکتین را کاهش می‌دهد (۱۸). بررسی دیگر سلول‌های 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 سلول‌های متصل به پلیت حاوی فوکوئیدان تا ۸۰٪ کاهش‌یافته است. تهاجم تومور نیازمند ترشح آنزیم‌های پروتئولیتیک توسط سلول‌های سرطانی برای شکستن پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی است، متالوپروتئینازهای (MMPs) MMP-2 و MMP-9 نقش مهمی بازی می‌کنند. فوکوئیدان بیان و فعالیت آن‌ها را کاهش می‌دهد. مسیر کیناز تنظیم‌کننده سیگنال خارج سلولی (مسیر Ras/Raf/MAPK) اغلب در گونه‌های مختلف سرطان انسان هیپرمتیله و تنظیم افزایشی می‌یابد. گزارش‌شده که فوکوئیدان پتانسیل برای توسعه عوامل ضد سرطان داشته و سبب دفسفریله شدن ERKs و مسدود شدن مسیر می‌شود (۲۰). بررسی‌ها تشریح کرده‌اند که فوکوئیدان خام به‌طور پیش‌رونده‌ای فسفوریلاسیون ERK1/2 را از یک ساعت تا نه ساعت بعد از تیمار کاهش داده است. JNK و P38 دیگر ابرخانواده MAPK هستند که به‌طور فعالی توسط فوکوئیدان تغییر کرده‌اند. 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 مولکول‌های سیستم ایمنی، مطالعاتی به‌طور آزمایشگاهی و بالینی بر عوامل هردو نوع سیستم ایمنی سلولار و هومورال صورت گرفته است. فوکوئیدان فعالیت هر دو سیستم و تعداد سلول‌های کشنده طبیعی را افزایش داده است. همچنین تعداد سلول‌های T کشنده را نیز افزایش داده است. وزن مولکولی بالای فوکوئیدان استخراج‌شده از کلادوسیفون اکامورانوس (Cladosiphon okamuranus) (200-300kDa) افزایش گسترده‌ای در سلول‌های T موشی القا کرده است. تحقیق بر روی نقش فوکوئیدان بر روی دندریتیک سل وابسته به سلول T کشنده نشان داد تحریک سلول‌های T کشنده با دندریتیک سل‌های تیمار شده با فوکوئیدان بیشتر مؤثر است. نقش فوکوئیدان بر عملکرد DCs و اثر ادجوانت‌های آن مورد آزمایش قرارگرفته است. فوکوئیدان به‌طور سیستمیک به موش با تزریق پریتونئال صورت گرفته و آزمایش دندریتیک سل‌های طحال مشخص کرده که مارکرهای بلوغ همین‌طور IL-6، IL-12 و TNF-α تنظیم کاهشی یافته‌اند. فوکوئیدان به‌طور بالینی به‌عنوان آنتی‌ژن اوآلبومین و القای Th1 برای ایجاد پاسخ ایمنی و فعال‌سازی CTL استفاده‌شده است (۲۰). همچنین تحقیقات، اثر فوکوئیدان بر توقف فاز G1 چرخه سلولی سلول‌های سرطانی مثانه انسان از طریق تنظیم کاهشی فسفوریلاسیون pRB را نشان داده‌اند. تیمار سلول‌های Ej با فوکوئیدان منجر به کاهش رشد سلول و القای مرگ سلولی آپوپتوز در دوزهای وابسته شد. تجزیه‌وتحلیل 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 غلظت‌های 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 بالقوه‌ای در محدود کردن تکثیر سلول‌های EJ از طریق توقف چرخه سلولی در فاز G1 و القای آپوپتوز دارد (۲۱). همین‌طور اثر محدودکننده فوکوئیدان بر تکثیر رده سلولی لوسمی میلوئید حاد SKM-1 از طریق فعال‌سازی مسیر آپوپتوز و تولید گونه‌های اکسیژن فعال موردمطالعه قرار گرفت. بررسی

کیت شمارش سلول برای تخمین اثر فوکوئیدان بر تکثیر سلول‌های SKM-1 انجام گرفت. سلول‌ها (۳×۱۰^{۴}) در پلیت ۹۶ افزایش یافت. محدودیت رشد سلول‌های SKM-1 توسط فوکوئیدان وابسته به غلظت و زمان تیمار بود (۲۲).(شکل ۳)



شکل ۳. تأثیرات فوکوئیدان بر انواع مسیرهای سیگنال دهی

خانه با ۱۰۰ میکرولیتر RPMI-1640 حاوی ۱۰٪ FBS در ۳۷ درجه سانتی‌گراد با ۵٪ CO_2 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_2 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_2 انکوبه گردیدند. میزان چگالی نوری در ۴۵۰ نانومتر با استفاده از پلیت میکروتیترخوان اندازه‌گیری شد. نتایج درصد محدودیت رشد محاسبه‌شده را بر طبق فرمول بیان کردند:

$$(OD_{control} - OD_{experimental}) / OD_{control} \times 100\%$$

(group) 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 افزایش‌یافته بود. علاوه بر این میزان مهارکنندگی تا ۹/۲٪ هنگامی‌که سلول‌ها در معرض ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر فوکوئیدان برای ۷۲ ساعت قرار گرفتند

اثر فوکوئیدان جلبک قهوه‌ای بر روی آپوپتوز سلول‌های HT-29 و HCT-116 سرطان کولون با غلظت‌های مختلف فوکوئیدان (۰-۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) تیمار داده‌شده، بررسی گردید. آپوپتوز توسط رنگ‌آمیزی هوگست و آنکسین V به همراه آنالیز فلوسیتومتریک بررسی شد. تجزیه‌وتحلیل‌های 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 مراز را افزایش داده است. سطح مهارکننده‌های متصل به X پروتئین‌های آپوپتوز و سورویوین 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 Bak و Bid را افزایش، اما سطح Mcl-1 را کاهش داد. علاوه بر این، فوکوئیدان سطح لیگاندهای القاکننده آپوپتور وابسته به فاکتور نکروز کننده تومور، Fas و پروتئین ۵ گیرنده مرگ را

افزایش داد. فوکوئیدان با کاهش کاسپاز ۸ و مهارکننده Z-۹ 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 و PARP 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 سل لاین Hct-15 با عصاره فوکوئیدان استخراج‌شده از سارگاسوم سینریوم (*Surgassum 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 ۰/۲ و ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر رشد سلول را حدود ۵۰٪ مهار کرد. سطح آلفا فیتوپروتئین در محیط کشت جمع‌آوری‌شده 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 کاهش‌یافته درحالی‌که در سلول‌های HeG2 تغییر نکرده بود. در سلول‌های Huh7، بیان mRNA CXCL12 به‌طور چشمگیری با ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر فوکوئیدان، کاهش یافت درحالی‌که 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 موردمطالعه قرارگرفته نشان دادند که فوکوئیدان استخراج‌شده از آنداریا پیناتیفیدا (*Undaria pinnatifida*) سبب القای آپوپتوز سلول‌های PC-3 با فعال کردن پروتئین کیناز فعال‌کننده میتوژن 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 سلولی E2F-1 را تنظیم کاهشی داده است. علاوه بر این در مسیر Wnt/β-catenin، فوکوئیدان، GSK-3β 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 سل لاین 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 فسفواینوزیتید ۳ کیناز (PI3K)-AKt مسیرهای 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 وMAPK را نشان داد. در این مطالعه نشان داده شد که سیگنال‌های وابسته به خاصیت ضد سرطانی فوکوئیدان در سلول‌های سرطان پروستات، سبب سرکوب تکثیرشده است. فوکوئیدان به‌طور قابل‌توجهی بقا سلول‌های سرطانی DU-145 را در غلظت‌های وابسته به دوز بررسی‌شده با MTT کاهش داده است. همچنین دارو به‌طور قابل‌توجهی تجمع کروماتینی را افزایش داد که مشخص‌کننده آپوپتوز در غلظت‌های وابسته به دوز ببوده و توسط رنگ‌آمیزی DAPI(6,4 دی آمیدینو-2 فنیل ایندول) نشان داده‌شده است. فوکوئیدان بیان Bax، پلی ADP ریبوز پلیمراز شکسته شده و کاسپاز ۹ شکسته شده را افزایش داد و Bcl-2، p-Akt، p-PI3K، p-P38، p-ERK در غلظت‌های وابسته به دوز را کاهش داد. در

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 لیبلینگ)، مطابق اثرات مهارکنندگی تومور، آپوپتوز را افزایش داد. همچنین دارو بیان p-Akt و p-ERK که توسط رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی 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 تهاجم سلول‌های سرطانی سنگ‌فرشی دهان و بهبود اثرات آن‌ها به ماکروفاژها بررسی گردید، نفوذهای نابجا و عملکرد ماکروفاژها به‌طورمعمول 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 سنگ-فرشی جلوگیری می‌گردد.

نتایج

در این مطالعه، اثرات فوکوئیدان بر تهاجم سلول‌های OSCC و تنظیم اثر آن‌ها بر ماکروفاژها موردمطالعه قرارگرفته و تلاش برای بهبود نقش آن‌ها به‌عنوان پتانسیل درمانی برای OSCC مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. به ترتیب CAL27 و THP-1 مشتق از ماکروفاژها به‌عنوان مدل برای سلول‌های OSCC و ماکروفاژهای نفوذی تومور در آزمایشگاه موردمطالعه قرار گرفت. اثرات فوکوئیدان بر تهاجم سلول‌های OSCC و به‌کارگیری ماکروفاژها توسط بررسی ترانس ول آنالیز شد. انتقال KIF4A siRNA برای جست‌وجوی نقش آن در تهاجم 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 تهاجم سلول‌های CAL27 را با کاهش رونویسی MMP-2 و KIF4A کاهش داد. KIF4A کاهش بیان یافته در سلول‌های CAL27 منجر به کاهش تهاجم 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 فکوئیدان تولید CCL3 در سلول‌های CAL27 افزایش داده است. مسدود کردن بیان CCL3 اثرات فوکوئیدان بر به‌کارگیری ماکروفاژها و بازآموزی را معکوس کرد. این مطالعه نشان داد، فوکوئیدان تهاجم 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 شلاته کنندگی 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 (گروهای سولفات) درون آن کاهش می‌دهد علاوه بر این گزارش کردند که LMWF در مقایسه با فوکوئیدان اشعه ندیده فعالیت سیتوتوکسیسیتی و مهاری بهتری بر تغییر شکل سلول‌های سرطانی آزمایش‌شده ازجمله سلول‌های سرطان سینه (MCF-7)، سلول‌های سرطان معده انسانی (AGS) و سلول‌های سرطانی کبد انسان (HepG2) دارد. LMWF استخراج‌شده از گونه‌های مختلف جلبک قهوه‌ای

اثرات سرکوب‌کننده 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 بازیابی میزان آپوپتوز نرمال در سلول‌های سرطانی شود. فعالیت ضد سرطانی فوکوئیدان گونه آندریا پیناتیفیدا (*Undaria pinnatifida*) نشان داد که میزان بیان پروتئین‌ها مرتبط با فعالیت Akt و PI3K در مدل‌های in vitro و invivo است. بر اساس این مطالعه فوکوئیدان فسفوریلاسیون 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 به‌دست‌آمده 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 به‌عنوان 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 آماده‌شده مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. رشد باکتری توسط فوکوئیدان اضافه‌شده به محیط کشت متوقف یا محدود نشد. همه فوکوئیدان‌ها هنگامی‌که به محیط کشت بافت اضافه شدند برای سلول‌های AGC سمی بودند و تعداد سلول‌های مقاوم را به‌طور چشم‌گیری کاهش دادند. فوکوئیدان آماده‌شده در ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر نشان داد به‌طور چشم‌گیری چسبندگی H.pylori کاهش‌یافته 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، به‌طوری‌که با بقای بیشتر و کاهش زخم همراه بود. همچنین پس از دریافت خوراکی فوکوئیدان فعالیت لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی نیز در موش‌های مبتلابه HSV-1 افزایش‌یافته بود. به‌علاوه تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده نیز پس از دریافت فوکوئیدان به مدت ۳ هفته ارتقا یافت؛ بنابراین نتایج فوکوئیدان می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب میکروبی ساید (ضد میکروب) برای پیشگیری از انتقال HSV عمل کند، به‌طوری‌که 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 سولفاته دارای فعالیت ضد هرپسی بالقوه‌ای بودند. همچنین فوکوئیدان های سولفاته نسبت به گروه کنترل درمان شده با هپارین مهارگر قوی‌تری در برابر ویروس هرپس بودند، بدین‌صورت که این ویژگی به درجه‌ی سولفاته بودن وابسته است که در این میان S3 (پلی ساکارید فراسولفاته) 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 به‌عنوان عاملی بی‌خطر و بدون سمیت و مفید و همچنین ارزان مورداستفاده قرار گیرد (۳۴). فعالیت ضدویروسی فوکوئیدان استخراج‌شده از جلبک کلادوسیفون اوکامورانوس علیه ویروس بیماری نیوکاسل (NDV) در آزمایشگاه مشخص شد. ویروس بیماری نیوکاسل

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 مهاری 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 سوش های ویروس NDV بررسی گردید و نتایج به‌دست‌آمده را تائید کرد. نتایج نشان دادند که ۴۸٪ از عفونت ویروسی و همین‌طور بیان پروتئین HN کاهش‌یافته است. در بررسی‌های تلفیقی، تعداد سلول‌های ادغام‌شده (یک سلول با چندین هسته) هنگامی‌که فوکوئیدان افزوده شد قبل از شکسته شدن پروتئین‌های تلفیقی تا ۷۰٪ کاهش‌یافته 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 مبتلابه آنفولانزا A مطالعه گردید. ازآنجاکه در حال حاضر آنفولانزا نگرانی دائمی محسوب می‌شود، پاتوژنز آن مسئول سبب مریضی، مرگ میر و اپیدمی است. به همین منظور برای جلوگیری از شیوع و بهبود بیماری آنفولانزا داروهای مختلفی به کار گرفته‌شده است. مشاهده شد که برخی پلی ساکاریدها می‌توانند کاندیدی برای کنترل و مهار آنفولانزا باشند، ازجمله پلی ساکاریدی 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 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 پچ و طحال در آزمایشگاه تائید 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 آنتی آلرژیک 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 موردمطالعه 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. درنتیجه 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 موردبررسی قرار گرفت. نفروپاتی دیابتی (DN) به‌عنوان مرحله آخر بیماری کلیوی ایجاد می‌شود؛ اما استراتژی‌ها برای بهبود این عارضه ضعیف هستند. در این

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، β۲-میکروگلوبولین به‌طور قابل‌توجهی 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، بااین‌حال 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 مشاهده‌شده که مرض هاری ایجادشده توسط پارامیکسوویروس بر بسیاری از گونه‌های حیوانات تأثیر می‌گذارد. در این مطالعه، کلادوسیفون (*Cladosiphon*) فوکوئیدان در دوز بسیار پایین ورود ویروس هاری 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 درزمینه‌ی کلینیکی کاهش دهد و فوکوئیدان می‌تواند مکمل غذایی بسیار مناسبی باشد. در مطالعات انجام‌شده تائید شد که فوکوئیدان می‌تواند به‌طور مؤثری از آسیب‌های التهابی پس از سکته 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 درماتیست مؤثر است. علاوه بر این، کاربرد فوکوئیدان استخراج‌شده از آندریا پیناتیفیدا (*Undaria pinnatifida*) در مدل‌های موشی نشان داده که تأثیر آن متناسب با تأثیر دگزامتازون است. همین‌طور فوکوئیدان به‌عنوان درمان برای التهاب روده مناسب دیده‌شده است (۴۰). همچنین مطالعات نشان دادند که استفاده از یک گرم فوکوئیدان گونه *Undaria pinnatifida* در بیماران پیر بستری در خانه، همراه با پاسخ 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 فعال‌شده 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 لشمانیوز در مدل موشی موردبررسی قرار گرفت. انگل لشمانیوز مسیر القای MAPK را در ماکروفاژ مهار می‌کند و از تولید نیتریت 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_1 و Th_2 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_1 با ریشه‌کنی کامل انگل باشد (۴۳).

همچنین تأثیرات مثبت فوکوئیدان در بیماران با عفونت هپاتیت C مزمن به‌طور آزمایشگاهی و بالینی بررسی گردید. سلول‌های مبتلابه 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 مبتلابه سیروز سرطان کبد، سلول کبدی با فوکوئیدان (۰،۰۸۳ 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

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 مبتلابه 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 نانوذرات 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 مورداستفاده قرار بگیرد. نانوذرات 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 مورداستفاده 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 Isothiocyanate Dextran, Fucoidan و میکروپارتیکل‌های بدون قند فوکوئیدان ایجاد کرده‌اند. این میکروپارتیکل‌ها به ناحیه Intraperitoneal تعدادی Rat تزریق شد. آزمایش‌های In vivo 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 فعال‌شده 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 افزایش‌یافته 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-MP) (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 سولفاته به‌عنوان لیگاند در این میکروپارتیکل‌های ساخته‌شده از آب و روغن استفاده شد. در تصویربرداری SPECT در موش‌های AAA و سالم که میکروپارتیکل‌های فوکوئیدان تزریق‌شده بودند بیشترین پراکنش نور در موش‌های AAA نسبت به موش‌های سالم دیده شد (۴۷). همین‌طور برای تجزیه‌وتحلیل 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 آئورتی 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).

نتیجه‌گیری

محیط دریا میکرو و ماکرو ارگانیسم‌های 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 مورداستفاده 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 ماکروجلبک‌ها 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 فعالیت‌های دارویی بی‌شماری مثل اثرات آنتی‌اکسیدان، آنتی باکتریال، آنتی وایرال، 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 خلیج‌فارس 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 منافعی را اعلام نکرده اند.

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. Chevolot 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 thechnical,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, Morozevich 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, UEYAMA 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, Karpiniec 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 [1]*, Mohammadi M[2], Obeidi N[3]

1. Department of Cellular and Molecular Sciences,Faculty of Siences,Khalij fars University,Bushehr,Iran
2. Departmet of Biotechnology, Persian Gulf Studies and Research Center, Khalij fars University,Busher,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, zylose, 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 Siences,Khalij Fars University,Bushehr,Iran.
E-mail: A.Hosseinpouri@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7149-5715

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019): 1368-1383