

سیانوباکتری ها منبعی غنی از داروهای ضد سرطانی

بهاره نوروزی^{۱*}، سپیده زندیه^۲

۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران،
 ۲. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای همگرا، واحد علوم و تحقیقات،
 دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران،

*نویسنده مسئول: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir

چکیده

افزایش میزان مرگ و میر سرطان در نتیجه استفاده بیش از حد از داروهای شیمیایی، آن را به یکی از مرگبارترین بیماریها در سراسر جهان تبدیل کرده است. به همین دلیل امروزه بیشترین تحقیقات امروزه روی محصولات دارویی طبیعی متمرکز است. در نتیجه هدف از این مقاله، مروری بر خواص ضد سرطانی سیانوباکتریها در صنعت دارو و درمان است. برای نگارش این مقاله، هم از تجربیات و مقالات نویسندگان مقاله و هم از جدیدترین مقالات موجود در پایگاههای اطلاعاتی Pub. Web of Science، Med، Google Scholar، Scopus و ScienceDirect استفاده گردیده است. فرآوردههای طبیعی، منبع مهمی از ترکیبهای جدید دارویی که نه تنها خود دارای ارزش دارویی هستند، بلکه به عنوان مدل های ساختمانی برای ایجاد آنالوگ های سنتتیک نیز به کار می روند. در این میان، متابولیت های دریایی ثانویه مستخرج از سیانوباکتریها به عنوان منبع مطلوبی از ترکیبات فعال دارویی بالقوه جدید، دارای تنوع ساختاری و فعالیت های بیولوژیکی متنوع از قبیل خاصیت ضد التهاب، ضد ویروس، ضد میکروب و ویژگی های ضد توموری هستند. این مقاله مروری، پتانسیل ترکیبات و متابولیت های سیانوباکتریها را به عنوان داروهای ضد سرطان بررسی کرده و ساختار شیمیایی و مکانیسم های عمل آن ها را بررسی می کند.

واژه های کلیدی: سرطان، سیانوباکتریها، ریز جلبکها، متابولیت های ثانویه، ترکیبات بیواکتیو

مقدمه

باشند یا به عنوان داربستی برای ساخت داروهای ضد سرطان موثر در نظر گرفته شوند. از سال ۱۹۸۱ تا ۲۰۱۰، تقریباً ۱۳۵۵ دارو برای کاربردهای درمانی تأیید شدند و از این میان، ۱۲۸ مورد داروی ضد سرطان بودند که تقریباً ۳۵ درصد آنها از بین محصولات طبیعی یا ترکیبات استخراج شده از محصولات طبیعی بودند. در واقع در حال حاضر، داروهای در دسترس، در مقابل تنها یک سوم بیماریها موثرند و این به دلیل افزایش مقاومت به آنتی بیوتیکها است. بنابر این شناسایی ترکیبات جدید بیولوژیکی جدید به اجبار برای تولید داروهای جدید، ضروری است. به همین دلیل کشف منابع میکروبی جدید مانند پروتئوباکتریها، باکتریوئیدها و سیانوباکتریها، به عنوان منابع دارویی و درمانی جدید، بسیار مهم است (۲). رایج ترین ترکیبات زیست فعال مستخرج از ریزجلبکها که دارای فعالیت ضد سرطانی هستند عبارتند از: آلكالوئیدها (amycolactam, ambigols, staurosporine) و (marinoquinoline A، پلی کتیدها (کرومون،

بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، تا سال ۲۰۳۰، ۲۱ میلیون مورد جدید سرطان و ۱۳ میلیون مرگ ناشی از این بیماری وجود خواهد داشت. در حال حاضر، ۱۳ درصد از کل مرگ و میرها در سراسر جهان ناشی از سرطان است، و تخمین زده می شود که می توان از ۳۰ درصد این مرگ و میرها، با اصلاح یا پیش گیری از عوامل خطر سازی مانند سیگار کشیدن، قرار گرفتن در معرض اشعه، الکل و عفونت ها اجتناب کرد. تقریباً تمام داروهای ضد سرطانی که در حال حاضر در بازار وجود دارند، دارای عوارض جانبی جدی هستند و بنابراین، جستجو برای داروهای ضد سرطان جدیدتر و ایمن تر، همواره احساس می شود (۱).

اگرچه در سال های اخیر علاقه صنعت داروسازی به محصولات طبیعی کاهش یافته است، اما آنها هنوز بهترین بستر برای ارائه ساختارهای شیمیایی جدید، مؤثر و منحصر به فرد هستند که ممکن است پتانسیل قابل توجهی برای درمان یا پیشگیری از سرطان داشته

، pestalpolyol I ، engyodontiumones H ، hytidchromone A, B, C, E)، ترین ها (، پتیدها (meroterpenes, rpene, scopararane I)، پتیدها (beauvericin)، پلی میکسین B و سایر پتیدهای غیر ریوزومی)، نوکلئوزیدها (gemcitabin, cytarabine) و سایر آنالوگ های نوکلئوزیدی) و کربوهیدرات ها (لامینارین، اسید آلژینیک و سایر پلی ساکاریدهای سولفات (۳).

مواد و روش ها

برای نگارش این مقاله مروری از پایگاه های داده های معتبر مانند PubMed، ScienceDirect، Web of Google و Scopus، SpringerLink، Science Scholar با استفاده از کلمات کلیدی سرطان، تومور، تکثیر، سمیت سلولی، آپوپتوز، دریایی، میکروبی، ریزجلبک ها، سیانوباکتری ها، پیشگیری، درمان و آزمایش های بالینی استفاده گردید. در زیر به مهمترین ترکیبات ضد سرطانی مشتق از سیانوباکتری ها و ریزجلبک ها اشاره می گردد.

آلکالوئیدها

آلکالوئیدها ترکیبات آلی طبیعی/سنتتیک هستند که برای توصیف گروه های متنوع ترکیبات هتروسیکلیک با خواص شبه قلیایی و داشتن حداقل یک اتم نیتروژن منفرد در ساختار خود استفاده می شوند. در حال حاضر، این اتم های نیتروژن حاوی ترکیبات هتروسیکلیک را می توان بر اساس شباهت اسکلت کربن موجود در پیش سازهای بیوشیمیایی مانند اورنیتین، لیزین، تیروزین و تریپتوفان طبقه بندی کرد که دارای بخش های ایندول و ایزوکوئینولین یا پیریدین هستند. آلکالوئیدهای ریز جلبکها همچنین می توانند به ایندول ها، ایندول های هالوژنه و فنیل اتیل آمین ها گروه بندی شوند.

Marinoquinoline A یک آلکالوئید ضد سرطان است که توسط *Catalinimonas alkaloidigena*، یک باکتری دریایی به همراه ۱۳ متابولیت آلکالوئید دیگر تولید می شود. *Pseudoalteromonas tunicata* و *P. citrea* دو باکتری دریایی هستند که یک آلکالوئید با رنگدانه زرد ترشح می کنند که متعلق به گروهی به

نام tambjamines است و این گروه فعالیت ضد توموری همراه با فعالیت ضد میکروبی، ضد قارچی و ضد مالاریا نشان دادند. Calothrixins A & B آلکالوئیدهایی هستند که حاوی یک گروه مولکولی فنانتیریدین هستند که از *Calothrix sp* جدا شده اند. هر دو آلکالوئید سمیت سلولی قابل توجهی را برای سلول های سرطان دهانه رحم انسان (HeLa) نشان دادند. محققان به طور جامع انواع متابولیت های زیست فعال سیانوباکتری ها، مانند *Hapalosiphon F. Fischerella musicola fontinalis Westiella H. welwitschii ambigua* را بررسی کرده اند، که در میان آنها آلکالوئید شبه hapalindole و ambigols دارای فعالیت سمیت سلولی بالقوه هستند (۱).

پلی کتیدها

پلی کتیدها گروه وسیعی از ترکیبات هستند که از پیش سازهایی که حاوی گروه های کربونیل و گروه های متیلن (-CO-CH₂-) هستند، بیوسنتز می شوند. سپس این ترکیبات تحت واکنش های دکربوکسیلاتیو و اصلاح زنجیره های پروپینوات، دهیدراسیون، حلقوی شدن و واکنش های آروماتیک سازی قرار می گیرد. *Streptomyces koyangensis* یک باکتری دریایی است که دو abyssomicin تولید می کند که دارای فعالیت ضد توموری هستند. علاوه بر آن، عصاره های سیانوباکتری های دریایی مانند *Nostoc spongiaeforme* و *N. linckia* حاوی پلی کتیدی به نام borophycin بودند که اثر ضد سرطانی قوی بر روی رده های سلولی سرطان کولون انسانی (LoVo) نشان میدهد (۴).

ترین ها

ترین ها ترکیبات هیدروکربنی هستند که از واحدهای ایزوپرن ۵ کربنی تشکیل شده اند که برای تولید طیف وسیعی از اسکلت های ساختاری انباشته می شوند که توسط آنزیم های مختلف برای ترکیب عملکرد و تغییر اکسیداسیون استفاده می شود (۱). این مولکول های حلقوی را می توان بر اساس واحدهای ایزوپرن موجود در آن ها به عنوان مونوترپن ها، دی ترین ها، تری ترین

ها (استروئیدها)، تتراترپن ها (کاروتنوئیدها)، سزکوئی ترپن ها و سسترتترین ها طبقه بندی کرد. در حال حاضر پذیرفته شده است که میکرو فلور دریایی منبع عالی این ترپن ها است و در میان آن ها تعداد کمی از ترپن ها فعالیت ضد سرطانی خود را به طور مجزا از سایر خواص بیولوژیکی نشان می دهند (۳)

پپتیدها

پپتیدها معمولاً در زنجیره اصلی پروتئین ها بی اثر هستند و ممکن است چندین فعالیت فیزیولوژیکی را در هنگام پروتئولیز از خود نشان دهند. هیدرولیز آنزیمی نقش مهمی در سنتز ترکیبات پپتیدی در گونه های دریایی ایفا می کند. گزارشات زیادی در مورد استفاده از پپتیدهای دریایی برای پیشرفت های دارویی، از جمله خواص ضد توموری، ارائه شده است (۳). پپتیدهای حلقوی و خطی به عنوان عوامل سیتوتوکسیک بالقوه موثر شناخته شده اند. این پپتیدها دارای فعالیت های سیتوتوکسیک، ضد میکروبی، مسدودکننده کانال های یونی اختصاصی و سایر فعالیت های دارویی با ساختارهای شیمیایی جدید هستند که با نحوه عملکردشان وابستگی دارد (۳).

پپتید polydiscamide A و آنالوگ های آن دارای فعالیت ضد توموری هستند. تعداد معینی از پپتیدهای دریایی از طریق تحقیقات بالینی با موفقیت مورد ارزیابی قرار گرفتند و اکنون به عنوان داروهای فرموله شده در بازار با نام های تجاری مختلف در دسترس هستند (۴). یک دپسی پپتید حلقوی معروف به Apratoxin A با ایجاد توقف در چرخه سلولی، پتانسیل سیتوتوکسیک موثری را در برابر سلول های سرطان دهانه رحم انسانی (HeLa) نشان داد. پپتیدهای استخراج شده از *Lyngbya sp* و *Nostoc sp*، به عنوان ترکیباتی که دارای فعالیت ضد سرطانی امیدوارکننده ای از طریق ایجاد اختلال در میکروفیلانمت ها، مهار مسیرهای ترشحی و تأثیرگذاری بر سایر مسیرهای درون سلولی هستند نیز گزارش شده اند (۵).

نوکلئوزیدها

نوکلئوزیدها به دسته ای از ترکیبات آلی تعلق دارند و معمولاً به عنوان گلیکوزیدهای نیتروژن، پورین ها و پیریمیدین ها شناخته می شوند که همراه با استرهای فسفات، آنها را نوکلئوتید می نامند. نوکلئوزیدهای دریایی، پتانسیل های بیواکتیو متعددی از جمله فعالیت های ضد سرطانی، ضد ویروسی (۶)، شل کننده عضلات، افزایش فشار خون و فعالیت های گشادکننده عروق را از خود نشان داده اند (۲، ۷).

کربوهیدرات ها

کربوهیدرات ها جزء اصلی تشکیل دهنده موجودات آبری و جلبک ها محسوب می شوند. این ترکیبات از نظر ساختار مولکولی بسیار متنوع هستند و شامل مجموعه ای از پلی ساکاریدهای سولفات هستند که گوگرد و کربن را توسط ارگانسیم های فتوسنتزی تثبیت می کنند (۸). کربوهیدرات ها بر اساس منبع در سه گروه طبقه بندی می شوند: پلی ساکاریدهای گیاهی، پلی ساکاریدهای حیوانی و پلی ساکاریدهای میکروبی که شامل ساکاریدهای خنثی و دارای بار منفی با اندازه های مختلف هستند. به عنوان مثال می توان به الیگوساکاریدهای پیوندی با نیتروژن یا اکسیژن در گلیکوپروتئین ها، گلیکوز آمینوگلیکان در پروتئوگلیکان ها، گلیکولیپیدها، فیوکان های سولفات و گالاکتان های سولفات اشاره کرد. ضمناً، ترکیبات و آرایش شیمیایی آنها ماهیت پیچیده و متنوعی دارند (۹). کربوهیدرات های دریایی توسط فرآیند هیدرولیز آنزیمی خاص از پلی ساکاریدها تولید می شوند. تجزیه آنزیمی پلی ساکاریدهای سولفات شامل مجموعه ای از آنزیم ها است که می توانند پیوند گلیکوزیدی را بشکنند و گروه های سولفات را از زیرساخت کربوهیدرات حذف کنند. این کربوهیدرات های مشتق شده از موجودات دریایی مانند اسید آلژینیک، آگار، کاراگینان، کیتین، سلولز، کیتوسان، فیوکان، گلوکان، گلوکوزامین گلیکان و لامینارین دارای خواص بیواکتیو قابل توجه زیادی از جمله پتانسیل ضد سرطانی هستند. Fucoidan یک پلی ساکارید سولفات است که در دیواره سلولی جلبک قهوه ای وجود دارد که با فعال سازی کاسپاز-۳، کاهش

فعالیت کیناز و تصلب شرایین، متاستاز را در رده سلولی لنفوم انسانی (HS-Sultan) مهار می کند (۵).

نتایج

متابولیت های ثانویه سیانوباکتری ها در مراحل مختلف تحقیقات بالینی

ترکیبات بیواکتیو حاصل از سیانوباکتری ها، نقش مهمی در کشف داروهای ضد سرطان ایفا می کنند (۱۰) و به عنوان عوامل ضد مهاجرت، ضد متاستاتیک، ضد تهاجم، عوامل ضد توبولین و مهارکننده های رشد، القاء کننده آپوپتوز و اتوفاژی طبقه بندی می شوند (۶). برخی از ترکیبات ضد سرطانی از سیانوباکتری های دریایی و ریزجلبک ها در حال حاضر تحت آزمایش های بالینی هستند (۱۱). این ترکیبات بیواکتیو طبیعی با تنظیم بیان ماکرومولکول های القایی در سلول های سرطانی از طریق مسیرهای انتقال سیگنال تومورزایی فعالیت ضد سرطانی نشان دادند (۱۲). کمتر از ۱۰ درصد از ترکیبات فعال دارویی دریایی در برابر انواع مختلف سرطان آزمایش شده اند (۱۱). به عنوان مثال، ترکیبات dolastatin 10, ET-743 و bryostatin 1 در طی تحقیقات بالینی آزمایش و آنالیز شده اند (۱۳). انواعی از dolastatin ها و مولکول های مرتبط از سیانوباکتری های ریشه ای از جنس های *Symploca* و *Lyngbya* استخراج شدند (۱۴).

Dolastatin 10 یک پپتید خطی است، در حالی که dolastatin 15 یک عامل دپسی پپتیدی هفت واحدی است، با این حال هر دو پپتید، عوامل سیتوتوکسیک قوی هستند که تقسیم سلولی را متوقف می کنند. در واقع dolastatin 10، در موقعیت گوانوزین تری فسفات به توبولین متصل می شوند و منجر به اختلال در عملکرد طبیعی آن و شروع توقف چرخه سلولی متافاز می شود (۱۵).

Dolastatin 10 در دهه ۱۹۹۰ به فاز I تحقیقات بالینی رسید و تا فاز II تحقیقات بالینی پیش رفت. با این حال، چون بیش از ۴۰ درصد بیماران دچار نوروپاتی محیطی شدند، مصرف آن متوقف شد. با این حال، این مبنایی

برای به دست آوردن مشتقات کارآمدتر شد. مشتقات مختلف دیگر به عنوان ترکیبات آنتی بادی-دارو Depatuzumab, Polatuzumab vedotin) تحت فاز III تحقیقات بالینی هستند (۱۶). Tisotumab vedotin, Enfortumab vedotin, Glematumab vedotin و دیگران تحت فاز II آزمایشات بالینی هستند، در حالی که ABBV-085, ASG-15ME, AGS-67E تحت فاز I تحقیقات بالینی برای انواع مختلف سرطان هستند. Soblidotin (TZT-1027)، یک آنالوگ مصنوعی از dolastatin 10 است که نسبت به ترکیب اصلی آن و سایر داروهای ضد سرطان شناخته شده مانند podophylotoxin و vincristine در برابر سرطان قوی تر است (۱۱).

Soblidotin (TZT-1027)، علاوه بر مهار عملکرد توبولین، یک عامل گسستگی عروق است که باعث متلاشی شدن عروق تومور و مرگ سلولی می شود. Synthadotin (ILX-651) یک مشتق پنتا پپتیدی مصنوعی از dolastatin 15 است، که یک عامل ضد تومور قوی در بیماران مبتلا به ملانوما متاستاتیک در مرحله پیشرفته است و از هسته زایی میکروتوبول ها جلوگیری می کند. سایر dolastatin ها سمیت قلبی عروقی را نشان دادند، اما ILX-651 چنین سمیتی را نشان نداده است (۱۷). این دارو هر دو فاز I و فاز II تحقیقات بالینی را با موفقیت به پایان رساند و مشخص شد که به خوبی قابل تحمل و کاملاً ایمن است. ترکیب دیگر، bryostatin 1، فاز دوم تحقیقات بالینی را برای درمان ملانوم، لنفوم غیر هوچکین، سرطان کلیه و سرطان روده بزرگ با موفقیت به پایان رسانده است (۱۶).

متابولیت های جدا شده از سیانوباکتری ها با خاصیت ضد سرطانی

سیانوباکتری ها به دلیل تنوع فوق العاده شان، توجه زیادی را در اکوسیستم های مختلف به خود جلب کرده اند (۱۸). در جدول ۱ برخی از عوامل ضد سرطانی سیانوباکتری ها نشان داده شده است (۱۶).

جدول ۱. اثرات ضد سرطانی و مکانیسم‌های عمل متابولیت‌های ثانویه مختلف سیانوباکتری‌ها. نمادهای مختلف (↑، ↓ و ⊥) به ترتیب نشان دهنده افزایش، کاهش و بازداری در متغیرهای به دست آمده است. (۱۷).

IC50 Values	اثرات و مکانیسم‌ها	لاین سلولی	منبع بیولوژیکی	متابولیت ثانویه	رده
1 µg/mL	فعالیت نوروژنیک، ↑ تمایز سلولی	سلول‌های نوروبلاستوم عصبی 2A	<i>Streptomyces sp. KS3</i>	Komodoquinone A e	آنتراسایکلین‌ها
~1.4 µg/mL	فعالیت ضد توموری	سرطان کلون، ملانوما، سرطان ریه، سرطان سینه، سلول‌های تومور کلیه	<i>Actinomadura sp.</i>	Chandrananimycins A, B, C	Phenoxazin-3-one
119; 262; 8.9 nM	⊥ تکثیر، ↑ سمیت سلولی	NCI-H460; Neuro-2a; MDAMB-435	<i>Geitlerinema sp</i>	Ankaraholide A	پلی‌کتید گلیکوزیده
nM-1.0 µM ۰,۳۷	فعالیت ضد توموری، ⊥ تکثیر، ↑ سمیت سلولی، اختلال در اسکلت سلولی اکتینی	چندین رده سلولی سرطانی	<i>Symploca cf. sp</i>	Swinholide A	پلی‌کتاید
0.37 nM-1.0 µM	فعالیت ضد تومور، ↑ فسفوریلاسیون Bcl-2، ↑ تشکیل ریزهسته، ↑ کاسپاز ۳، ↑ آپوپتوز، توقف چرخه سلولی در فاز G2/M، ⊥ تجمع توبولین	(سلول سرطان پستان) (سلول سرطان تخمدان) (سلول سرطان تخمدان- مقاوم به چند دارو) (سلول‌های ماهیچه صاف، اندوتلیال ورید ناف انسانی) (سلول‌های سرطانی کولون- 38 موش و سلول‌های کارسینوما C/۱۶ موش)	<i>Symploca hydnoidea</i>	Symplostatin 1	پنتا‌پتید

Ankaraholide A یک ترکیب swinholide گلیکوزیده است که از *Geitlerinema sp* جدا می‌شود. این ماده تکثیر سلول‌های NCI-H460، Neuro-2a و MDAMB-435 را مهار می‌کند. Swinholide A ابتدا از اسفنج دریایی *Theonella swinhoei* به دست آمده که موجب فعالیت ضد توموری می‌شود (۱۶).

پپتیدها

Symplostatin 1، آنالوگ dolastatin 10 است که از باکتری *Symploca hydnoidea* جدا شده است. فعالیت ضد میتوتیک symplostatin در برابر گروهی از رده‌های سلولی سرطانی مانند MDA-MB-435، SK-OV-3، NCI/ADR A-10، و HUVEC نشان داده شده است. همچنین فعالیت ضد توموری زیادی را در برابر سلول‌های سرطانی کولون ۳۸ و پستان C/۱۶ موش نشان داد. این متابولیت باعث فسفوریلاسیون Bcl-2، تشکیل

آنتراسایکلین‌ها

Komodoquinone A که توسط *Streptomyces sp.* تولید شده یک آنتراسایکلین جدید است که باعث ایجاد نوروژنز در رده سلول‌های نوروبلاستوما عصبی 2A شد.

ترکیبات Phenoxazin-3-One

Chandrananimycins A و B و C، از *Actinomadura sp* جدا شدند و با مهار تکثیر رده سلول‌های سرطانی مانند CCL HT29 (سلول‌های سرطان کولون)، MEXF 514L (سلول‌های ملانوما)، LXFA 526L، LXFL 529L (سلول‌های سرطان ریه)، CNCL، SF268، LCL H460، ۷- (سلول‌های سرطان پستان)، و RXF 631L، PRCL PC3M (تومور کلیه) فعالیت ضد سرطانی از خود نشان دادند (۲).

پلی‌کتیدها

میکرونوکلوئوس، فعال سازی کاسپاز-۳ و القای آپوپتوز می شود که در نهایت منجر به توقف چرخه سلولی در فاز G2/M می شود. همچنین از تجمع توبولین ها جلوگیری می کند (۱۶).

Grassypeptolide یک دپسی پپتید ماکروسیکلیک است که توسط *Lyngbya confervoides* تشکیل می شود و فعالیت ضد تکثیری، سیتوتوکسیک در برابر رده های سلولی مختلف، مانند استئوسارکوم انسانی (U2OS)، کارسینوما دهانه رحم (HeLa)، آدنوکارسینوما کولورکتال (HT29) و نوروبلاستوما (IMR-32) نشان می دهد. B و C، Grassypeptolide، به طور قابل توجهی از تکثیر رده های سلولی آدنوکارسینوما کولورکتال (HT29) و رده های سلولی سرطان دهانه رحم (HeLa) به روشی وابسته به غلظت با القای توقف چرخه سلولی در فاز G1 یا فاز G2/M جلوگیری می کند (۱۹). Curacin A، یک کمپلکس هیبرید کتوپپتید خطی است، اولین کوراسین بود که از عصاره سیانوباکتریوم *Lyngbya majuscula* جدا شد. پس از Curacin A، سایر ترکیبات Curacin B، Curacin C و D نیز به عنوان ترکیبات *majuscula* شناسایی شدند. در این میان، Curacin A فعال ترین ترکیب ضد سرطانی بود که با تحریک آپوپتوز و ایجاد توقف چرخه سلولی در فاز G2-M، از تکثیر سلول های سرطانی غیرکوچک ریه (A549) جلوگیری کرد. این دارو با اتصال به توبولین در محل اتصال کلشی سین، به عنوان یک آنتاگونیست رقابتی و بازدارنده پلیمریزاسیون توبولین عمل می کند (۲۰).

Tasiamide B، یک پپتید خطی استخراج شده از سیانوباکتری *Symploca sp* است که سمیت قوی علیه کارسینوما نازوفارنکس انسان (kB) و سرطان LoVo نشان داد. Apratoxin ها، دپسی پپتیدهای حلقوی سیتوتوکسیک هستند که دارای ساختار پلی کتیدی و پپتیدی تکه تکه شده جدید هستند. Apratoxin A در یک سیانوباکتری آبی *Lyngbya majuscula* یافت شد. مسیر ترشحی سلول های استئوسارکوم U2S را مختل کرد و حتی در کارسینوما دهانه رحم HeLa باعث توقف چرخه سلولی در فاز G1 شد. همچنین رفتار

سیتوتوکسیک قابل توجهی را در رده های سلولی تومور انسانی، مانند سلول های LoVo و سلول های سرطانی kB اپیدرمی نشان داد. Apratoxin A با حمله اختصاصی به زیرواحد مرکزی گیرنده انتقال پروتئین، Sec61 α ، انتقال پروتئین ها را مهار کرد (۱۹). Apratoxin B، از *Lyngbya sp*، استخراج شده و دارای سمیت سلولی بالایی در برابر سلول های سرطانی اپیدرموئید دهانی kB و سلول های سرطانی روده بزرگ LoVo است. Apratoxin D و C، مستخرج از *Lyngbya majuscula* و *Lyngbya sordid*، سمیت سلولی قابل توجهی را در برابر رده سلولی سرطان ریه H-460 نشان داد (۲۰). Apratoxin E استخراج شده از *Lyngbya bouillonii* دارای خاصیت ضد تکثیری قوی در برابر رده های سلولی سرطانی مختلف، مانند استئوسارکوما U2OS، آدنوکارسینوما کولون HT29، و کارسینوما اپیتلیال HeLa است. Apratoxin F و G، حاوی N-متیل آلانین در ترکیب خود است و از *Lyngbya bouillonii* جدا می شود و دارای سمیت سلولی قوی علیه سرطان ریه H-460 و رده های سلولی کولورکتال HCT-116 است (۲۱). دپسی پپتید حلقوی Aurilide B و C جدا شده از *Lyngbya majusculus*، در رده سلولی تومور ریه انسان NCIH460 و سلول های نوروبلاستوما موش neuro-2a سمیت سلولی قابل ملاحظه ای نشان می دهد. Coibamide A، یک دپسی پپتید حلقوی است که از سیانوباکتری دریایی *Leptolyngbya sp* استخراج شده است و فعالیت سیتوتوکسیک قوی را در برابر یک رده سلولی سرطان پستان سه گانه-منفی (MDA-MB-231) نشان داد. فعالیت ضد تکثیری این متابولیت فعال با توقف چرخه سلولی در فاز G1 همراه است. (۲۲).

دپسی پپتید حلقوی Depsipeptideshoiamide A و B از *Lyngbya majuscula* و *Phormidium gracile* جدا شده و سمیت سلولی قوی از خود نشان داد. Hoiamide A سمیت سلولی متوسطی را در برابر سلول های نوروبلاستوما موش (neuro-2a) و سلول های آدنوکارسینوما ریه انسانی (H460) نشان داد، در حالی که hoiamide B سمیت سلولی ضعیفی در برابر H460 و عدم مهار را در برابر سلول های neuro-2a نشان داد.

Palau'amide ، یک دپسی پپتید حلقوی جدا شده از سیانوباکتری دریایی *Lyngbya sp* است که سمیت سلولی قابل توجهی را برای سلول های kB نشان داده است. A palmyramide به سمیت سلولی در سلول های neuro-2a احتمالاً از طریق مسدود کردن کانال سدیم وابسته به ولتاژ کمک می‌کند. پالمیرامید A palmyramide روی رده سلولی ریه H-460 انسان سیتوتوکسیک متوسطی نشان داده است. Pitipeptolide های A و B دپسی پپتیدهای حلقوی جدا شده از سیانوباکتری دریایی *Lyngbya majuscula* گزارش شده علیه سلول های سرطانی آدنوکارسینوم کولون HT29 دارای اثر سیتوتوکسیک هستند جدا از آن در برابر سلول های LoVo نیز سمیت سلولی را در نشان می دهند. Pitiprolamide یک دپسی پپتید حلقوی که از *Lyngbya majuscula* به دست آمده و در برابر آدنوکارسینوما پستان MCF7 و رده های سلولی سرطان کولورکتال HCT116 سمیت سلولی نشان داد(۲۳).

Tasipeptin های A و B، دپسی پپتیدهای حلقوی مشتق شده از *Symploca sp*، در برابر سلول های سرطانی دهانی، سمیت سلولی نشان دادند. Ulongapeptin، یک دپسی پپتید حلقوی که از *Lyngbya sp* به دست آمده و در برابر سلول های سرطانی دهانی دارای سمیت سلولی است(۲۳). Veraguamides A-G، هگزادپسی پپتید حلقوی است که از *Symploca cf. hydnoide* جدا شده است. این متابولیت ها در برابر آدنوکارسینوم کولون HT29 و سلول های سرطان دهانه رحم HeLa خاصیت سیتوتوکسیک نشان دادند(۲۴). علاوه بر این، دارای سمیت سلولی قوی علیه رده سلولی سرطان ریه انسان H-460 است. Wewakpeptins A-D دپسی پپتیدهای به دست آمده از *Lyngbya semiplena* هستند که با مهار تکثیر سلول های سرطانی ریه H-460 فعالیت ضد سرطانی از خود نشان داده اند. پپتید Nostocyclo A1 و A2 ، هپتاپپتیدهای حلقوی جدا شده از *Nostoc sp* هستند که در برابر سرطان اپیدرمدید دهانی kB و سلول های سرطان روده LoVo سمیت سلولی نشان

Homodolastatin 16، یک دپسی پپتید حلقوی دریایی جدا شده از *Lyngbya majuscula* است و به نظر می‌رسد که اثر سیتوتوکسیک متوسطی بر رده های سلولی مری (WHCO1 و WHCO6) و رده سلولی دهانه رحم (ME180) دارد. Largazole، یک سیکلودپسی پپتید جدا شده از *Symploca sp*، است که مانع قابل توجهی در توسعه سلول های اپیتلیال پستان انسان (MDA-MB-231) به روشی وابسته به غلظت نشان داده است. رشد سلول های HT29 کولون و نوروبلاستوما IMR-32 نیز به طور قابل توجهی مهار شده است و باعث توقف چرخه سلولی رده سلولی سرطان روده بزرگ HT29 در فاز G2/M می‌شود(۱۷). Lyngbyabellin A و B، دپسی پپتیدهای حلقوی استخراج شده از *Lyngbya majusculus* هستند که دارای مکانیسم پلیمریزاسیون اکتین قوی با سمیت سلولی قابل توجه در برابر سلول های kB و LoVo هستند. Lyngbyabellin E-I، سمیت سلولی برای تومور ریه انسان NCI-H460 و سلول های نوروبلاستوما موش neuro-2a نشان داد. Lyngbyabellin N، استخراج شده از *Moorea bouillonii* سمیت سلولی را در سرطان ریه انسان (H-460) و رده های سلولی سرطان روده بزرگ (HCT116) نشان داد(۲۱). desmethoxymajusculamide و Majusculamide C، دپسی پپتیدهای حلقوی هستند که از *Lyngbya majuscula*، یک سیانوباکتری دریایی، مشتق شده اند. Majusculamide C به عنوان سیتوتوکسیک شناخته شد و فعالیت قوی در برابر چندین رده سلولی سرطانی، مانند سرطان تخمدان (OVCAR-3)، سرطان کلیه (A498)، سرطان ریه (NCI-H460)، سرطان کولورکتال (KM20L2) و رده سلولی گلیوبلاستوما desmethoxymajusculamide C SF-295 نشان داد. پس از غربالگری در برابر سلول های سرطان روده بزرگ انسانی HCT-116، اثر ضد توموری خوب و انتخابی دارد. Obyanamide، یک دپسی پپتید حلقوی جدا شده از *Lyngbya confervoides*، سمیت سلولی قابل توجهی را برای سلول های kB و LoVo نشان داده است(۲۲).

سلولی را در برابر برخی از رده های سلولی سرطانی نشان داده اند. Malyngamide C، در برابر رده های سلولی سرطانی NCI-H460، neuro-2a و HCT-116 و Malyngamide J، K، در برابر رده های سلولی NCI-H460 و neuro-2a سمیت سلولی نشان دادند. (۱۷). Malevamide D، یک استر پپتیدی است که از *Symploca hydroides* جدا شده و در برابر گروهی از رده های سلولی سرطانی، مانند P-388، سرطان ریه انسان (A-549)، کارسینوما کولون انسانی (HT-۲۹) و سلول های ملانوما انسانی (MEL-28) سمیت سلولی قوی نشان داد. دایمر Malyngolide، یک سیکلودپسی پپتید و از *Lyngbya majuscula* به دست آمده است که در برابر رده سلولی ریه انسان H-460 مورد ارزیابی قرار گرفت. (۲۵).

Cryptophycin 1 و cryptophycin 52، دپسی پپتیدهای ماکرولیدی و مولکول های سیتوتوکسیک قوی هستند. این ترکیبات مهارکننده های میکروتوبولی هستند که مکانیسم اثر مشابهی با آلکالوئیدهای *Vinca* دارند. Cryptophycin 1 از *Nostoc sp* جدا شده و در برابر سلول های لوسمی موش L1210 فعالیت ضد سرطانی نشان دادند (۲۶) و باعث ایجاد اختلال در مونتاژ میکروتوبول با اتصال به توبولین می شود و با القای آپوپتوز، در برابر سلول های KB و رده های سلولی LoVo عملکرد سیتوتوکسیک نشان میدهند (۲۷) و همچنین با ایجاد توقف چرخه سلولی در فاز G2/M فعالیت ضد تکثیری در برابر آدنوکارسینوم پستانی MDA-MB-435 و رده های سلولی سرطان تخمدان SKOV3 نشان داد. (۲۵). cryptophycin 52 یک مشتق مصنوعی جدا شده از *cryptophycin* است. جالب است که حتی با وجود رسیدن به فاز دوم آزمایشات بالینی، توسعه آن به دلیل عوارض جانبی شدید متوقف شده است. Lagunamide A، یک دپسی پپتیدهای حلقوی است که از سیانوباکتری دریایی *Lyngbya majuscula* استخراج شده. هر دو متابولیت در برابر P388 (یک رده سلولی لوسمی موشی) سمیت سلولی قوی نشان دادند (۲۸). Lagunamide C در برابر رده های سلول

می‌دهند (۹). Symplocamide A، جدا شده از *Symploca sp*، یک سیکلوپپتید است که سمیت سلولی قوی را برای سلول های سرطانی سلول غیرکوچک ریه H-460 و سلول های نوروبلاستوما neuro-2a نشان داد. Tasiamide یک سیکلوپپتید جدا شده از سیانوباکتریوم *Symploca sp* است که در برابر سرطان نازوفارنکس انسانی (kB) و سلول های LoVo سمیت سلولی قوی نشان داد (۲۴).

Belamide A به عنوان یک تتراپپتید خطی با شباهت های ساختاری به dolastatin 10 و dolastatin 15 طبقه بندی می شود که از سیانوباکتری *Symploca sp* جدا شده است و سمیت سلولی خوبی را در برابر رده سلولی سرطان کولون HCT-116 نشان داد که ناشی از بی ثبات کردن توبولین در سلول های ماهیچه صاف عروق (A10) برای القای عمل ضد میتوتیک است (۹). Bisebromoamide، یک پپتید سمی دریایی جدا شده از *Lyngbya sp* است که در سلول های اپیتلیال کلیه موش های صحرایی نرمال (NRK) تحریک شده توسط فاکتور رشد مشتق از پلاکت مهار فسفوریلاسیون کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK) نشان داد. Dragonamide و pseudodysidenin، لیپوپپتید های جدا شده از *Lyngbya majuscula* هستند و هر دو در برابر سلول های سرطانی P-388، A-549، HT-29 و MEL-28 سمیت سلولی نشان دادند (۱۷). Kalkitoxin، لیپوپپتید دیگری که از *Lyngbya majuscula* جدا شده و نشان داده شد که بقای سلول های سرطانی کولون HCT116 را کاهش می دهد. Somocystinamide A، لیپوپپتید دیگری که از همان سیانوباکتری به دست آمده و علیه Jurkat (لوسمی سلول T)، لوسمی CEM، سرطان ریه A549، لوسمی Molt4T، ملانوما M21 و سلول های میلوما U266 فعالیت ضد تکثیری از طریق فعال شدن کاسپاز ۸ که باعث آپوپتوز شد نشان داد (۲۳). Malyngamide 2، از *Lyngbya sordid* و *Lyngbya majuscula* جدا شده و در برابر سلول های سرطان ریه انسان H-460 سمیت سلولی نشان داد. Malyngamide C، J و K، متابولیت های *Lyngbya majuscula* هستند که سمیت

Okeania sp جدا شده و بر روی سلول های سرطان ریه انسان (H-460) اثر سیتوتوکسیک نشان داد (۲۹).

لاکتون ها

Tolytoxin (6-hydroxy-7-O-methyl-scytophycin B) ، یک ماکرولید جدا شده از سلول های لیوفیلیزه *Seytonema ocellatum* است که موجب مهار رشد سلول ها در گروهی از سلول های پستانداران می شود. Scytophycin A-E که از *Seytonema pseudohofmanni* جدا شده است، گزارش شده است که در برابر سرطان انسانی سلول نازوفارنکس (سلول های kB) اثر سیتوتوکسیک نشان می دهد (۳۱). Caylobolide A، یک ماکرولاکتون به دست آمده از سیانوباکتری *Lyngbya majuscula* است که در شرایط آزمایشگاهی در برابر سلول های تومور روده بزرگ انسانی HCT 116 سمیت سلولی نشان داده است. Caylobolide B که از *Phormidium sp* به دست می آید، و در برابر آدنوکارسینوما کولورکتال HT29 و سلول های سرطان دهانه رحم HeLa فعالیت سیتوتوکسیک نشان داده است (۸).

آمین های اسید چرب

Isomalyngamide A، متعلق به رده آمین های اسید چرب است که از سیانوباکتری *Lyngbya majuscula* جدا شده و از تکثیر سلول های سرطان سینه MCF-7 و MDA-MB-231 جلوگیری می کند. Isomalyngamide A-1 که از سیانوباکتری های *Lyngbya sordida* و *Lyngbya majuscula* استخراج می شود و نشان داده شده است که از تکثیر سلول های MDA-MB-231 جلوگیری می کند. Jamaicaamides A، B و C، آمین های اسید چرب استخراج شده از *Lyngbya sordida* و *Lyngbya majuscula* هستند که سمیت سلولی را برای هر دو لاین سلولی ریه H-460 انسان و نوروبلاستوما neuro-2a موش نشان دادند (۳۲).

رنگدانه

Scytonemin، یک رنگدانه زرد-سبز است که از گونه *Stigonema* جلبک سبز آبی (سیانوباکتری) بدست می آید و فعالیت ضد تکثیری را علیه سلول های Jurkat T با القای آپوپتوز نشان داد. همچنین تشکیل دوک

های سرطانی، مانند P388، A549، PC3، HCT8 و SK-OV3 سمیت سلولی نشان داد (۲۹).

ماکرولیدها

Biselyngbyaside از *Lyngbya sp* به دست آمده و یک گلیکوزید ماکرولید ترشچی است و در برابر سلول های HeLa S3، SNB-78 (سرطان سیستم عصبی مرکزی) و NCI H522 (سرطان ریه) سمیت سلولی نشان می دهد. Biselyngbyasid B از *Lyngbya sp* به دست آمده و در برابر سلول های HeLa S3 و سلول های HL60 سمیت سلولی نشان داد. Biselyngbyaside E و F، علیه سلول های HeLa و HL60 فعالیت سیتوتوکسیک نشان دادند. Lyngbyalioside B، یک گلیکوزید ماکرولید است که از *Lyngbya sp* جدا شده که تأثیر سیتوتوکسیک روی سلول های kB دارد و تأثیر کمی بر سلول های LoVo دارد (۱۷).

علاوه بر این، ۲-epi-lyngbyaliosid (83) یک گلیکوزید ماکرولید استخراج شده از *Lyngbya bouillonii* است، که در برابر آدنوکارسینوم کولورکتال HT29 و سلول های HeLa خواص سیتوتوکسیک نشان داد. بعلاوه، 18E-lyngbyalioside C و 18Z-lyngbyalioside C در برابر آدنوکارسینوم کولورکتال HT29 و سلول های HeLa خاصیت سیتوتوکسیک قوی نشان دادند. Biselyngbyolide A و B، متابولیت های ماکرولیدی هستند که از سیانوباکتری دریایی *Lyngbya sp* جدا شده اند و علیه سلول های HeLa S3 و سلول های HL60 سمیت سلولی قوی نشان داده اند (۳۰). Koshikalide، یک ماکرولید جدا شده از *Lyngbya sp* است که در برابر سلول های HeLa S3 فعالیت سیتوتوکسیک نشان داد. Didehydroacutiphycin، ماکرولید جدا شده از *Oscillatoria acutissima* است که علیه سلول های kB و سلول های NIH/3T3 فعالیت سیتوتوکسیک نشان دادند. Lyngbouilloside، یک گلیکوزید ماکرولید است که از سیانوباکتری *Lyngbya bouillonii* جدا شده و در برابر سلول های نوروبلاستوما اثر سیتوتوکسیک نشان داد. Polycavernoside D، ماکرولید گلیکوزیدی دیگری است که از سیانوباکتری

میتوزی و فعالیت پروتئین سرین/تروفونین کیناز توسط Scytonemin مهار شد (۱۵).

متابولیت حاوی بور

Borophycin، متابولیت حاوی بور است که از *Nostoc spongiaeforme* و *N. linckia* مشتق شده است و به طور موثر در برابر رده های سلولی سرطانی انسان، یعنی آدنوکارسینوم کولورکتال κB و کارسینوم اپیدرموئید LoVohuman فعالیت ضد سرطانی نشان داد (۸).

آلکالوئیدهای فنانتريدین

Calothrixin های A و B، آلکالوئیدهای فنانتريدینی هستند که از سیانوباکتریوم دریایی *Calothrix sp* جدا شده و دارای سمیت سلولی قابل توجهی بودند و از تکثیر رده سلولی سرطان انسانی (HeLa) جلوگیری کردند. همچنین با القای توقف چرخه سلولی در فازهای G1 و G2/M، از تکثیر سلول های لوسمی CEM (سلول های لوسمی سلول T انسانی) جلوگیری کردند (۱۵).

بحث

متابولیت های ضد سرطانی مستخرج از ریزجلیک ها ترکیبات زیر از گونه های مختلف ریزجلیک ها که خواص ضد سرطانی نشان داده اند گزارش شده است.

آلدئیدهای غیراشباع چندگانه (PUAs)

آلدئیدهای غیراشباع چندگانه (PUAs) از دیاتومه های دریایی *Thalassiosira rotula* استخراج می شوند. این ترکیبات بر روی سرطان آدنوکارسینوما کولون انسانی رده Caco-2 فعالیت ضد تکثیری و سیتوتوکسیک قوی نشان دادند. این متابولیت ها همچنین آپوپتوز را القا کردند که از تراکم کروماتین، از دست دادن یکپارچگی غشاء و تکه تکه شدن هسته قابل مشاهده است (۳۲). PUA ها باعث توقف چرخه سلولی تمام رده های سلولی سرطان در فاز G1 یا S وابسته به تنظیم مثبت کاسپاز-۳ و عامل القا کننده آپوپتوز ۱ (AIFM1) می شوند. هیچ یک از PUA ها هیچ گونه سمیتی روی رده سلولی اپیتلیال ریه غیر تومورزا BEAS-2B نشان ندادند (۳۳).

پلی ساکارید

پلی ساکاریدهای ریزجلیک فعالیت محرک زیستی از خود نشان داده اند که برای برخی کاربردهای صنعتی موثر است، اگرچه تنها چند مطالعه پتانسیل عمل آن ها را به عنوان یک عامل ضد سرطان نشان داده. پتانسیل پلی ساکاریدها با تغییرات وزن مولکولی و تغییر محتوای سولفات قابل تغییر است (۳۳).

پلی ساکارید کریسول آمینارین

کریسول آمینارین، پلی ساکاریدی است که از دیاتومه *Synedra acus* استخراج شده است. خانواده کریسول آمینارین با مهار تکثیر سلول های سرطانی، فعالیت ضد توموری را بر روی رده های سلولی سرطان کولون انسانی HTC-116 و DLD-1 نشان دادند (۳۴).

پلی ساکارید سولفات

پلی ساکارید سولفات به عنوان جزء مهمی از جلیک های دریایی قهوه ای *Undaria pinnatifida* و *Saccharina japonica* هستند. این گروه عملکرد ضد توموری دارد و از تکثیر رده های سلولی سرطان سینه انسان (T-47D) و ملانوما (SK-MEL-28) و توسعه کلنی جلوگیری می کند. فوکوئیدان، پلی ساکاریدهای سولفات جدا شده از جلیک های دریایی قهوه ای *Sargassum hornery*، *Eclonia cava*، and *Costaria costata* هستند و فعالیت ضد توموری را علیه رده سلولی ملانوما پوست انسان (SK-MEL-28) و رده سلولی سرطان روده بزرگ انسانی (DLD-1) نشان دادند. همچنین fucoidans که جزء فعال *Fucus evanescens* (یک جلیک قهوه‌ای دریایی *Okhotsk*) است، در موش های C57Bl/6، یک مدل حیوانی پیش بالینی، فعالیت ضد توموری و ضد متاستاتیک نشان داده است. فوکوئیدان با وزن مولکولی کم، آپوپتوز را از طریق تغییر پتانسیل غشای میتوکندری با آزادسازی سیتوکروم c و مهار پروتئین های ضد آپوپتوز Bcl-2، Bcl-x1، Mcl-1 و همچنین عوامل القا کننده آپوپتوز فعال، کاسپاز-۳، کاسپاز-۷ کاسپاز-۹، در سلول های MDA-MB-231 القا کرد (۳۵).

اسید آلژینیک

اسید آلژینیک، که معمولاً به عنوان آلژین شناخته می شود، یک پلی ساکارید غیریونی است که از دیواره سلولی جلیک قهوه ای یا جلیک دریایی *Sargassum*

است. این متابولیت در رده سلولی سرطانی MCF-7 آپوپتوز وابسته به تغییرات بیوشیمیایی و مورفولوژیکی را القا کرد، اما به تکه تکه شدن DNA کمکی نکرد. (۳۷).

Neoxanthin

Neoxanthin یک کاروتنوئید زانتوفیل است که دارای فعالیت سیتوتوکسیک روی سلول های سرطانی HeLa و A549 است. حتی سمیت سلولی بیشتری نسبت به Violaxanthin دارد (۳۷).

Fucoxanthin

Fucoxanthin یک رنگدانه متعلق به خانواده زانتوفیل ها است و در جلبک قهوه ای *Undaria pinnatifida* به عنوان یک کاروتنوئید اصلی یافت می شود. با القای آپوپتوز فعالیت ضد تکثیری را علیه رده سلولی لوسمی انسانی (HL-60) نشان می دهد. مطالعات مختلف ماهیت ضد سرطانی این ماده را نشان داد که در آن با القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی در فاز G0/G1 یا فاز G2/M از طریق مولکول ها و مسیرهای مختلف شامل پروتئین های Bcl-2، MAPK، NF-kB، کاسپاز-۳، تکثیر را مهار می کند. همچنین سطوح بیان کاسپاز-۸، کاسپاز-۹ و GADD45 توسط Fucoxanthin تنظیم می شد. در بین کاروتنوئیدهای مختلف، Fucoxanthin به عنوان یک عامل ضد سرطان به طور کامل مورد بررسی قرار گرفته و فعالیت ضدسرطانی قابل توجهی دارد (۳۸).

Siphonaxanthin

Siphonaxanthin یک keto-کاروتنوئید است که به عنوان یک متابولیت فعال در جلبک های سبز *Codium braulva* و *Caulerpa lentillifera fragile japonica* وجود دارد. Siphonaxanthin اثر ضد سرطانی را بر روی رده سلول های لوسمی انسانی (HL-60) با القای آپوپتوز و افزایش تراکم کروماتین، وابسته به کاهش سطح بیان Bcl-2 و افزایش فعال سازی کاسپاز ۳، اثر ضد سرطانی نشان داد (۳۹).

Lutein و Zeaxanthin

Zeaxanthin یک الکل کاروتنوئیدی است که در بسیاری از ریزجلبک ها وجود دارد، مانند *Porphyridium cruentum*، *Isochrysis galbana*، *Tetraselmis suecica*، *Phaeodactylum tricornutum*

wightii استخراج میشود. نانوذرات حاوی اسید آژینیک اثر ضد توموری تحریک کننده ای را بر روی موش های حامل تومور H22 ارائه کردند. این پلی ساکارید همچنین به مواد سمی و فلزات سنگینی که باعث ایجاد سرطان در روده می شود، متصل می شود و فعالیت خود را با تبدیل این مواد سمی به مواد غیر سمی اعمال می کند (۳۴).

لامینارین

لامینارین، یک پلی ساکارید به دست آمده از جلبک قهوه ای *Eisenia bicyclis* است. این دارو با مهار تکثیر و القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی در فاز subG1 در سلول های کارسینوما شفاف تخمدان (ES2) و رده های سلولی آدنوکارسینوما پاپیلاری سرور (OV90) فعالیت ضد سرطانی خود را نشان داد. همچنین لامینارین و آنالوگ سولفات آن فعالیت ضد سرطانی در شرایط آزمایشگاهی را علیه سلول های JB6 Cl41 (سلول های اپیدرم طبیعی موش) و سلول های SK-MEL-28 (ملانوم بدخیم انسانی) نشان دادند.

به همین نحو همچنین از تشکیل کلونی رده های سلولی سرطان روده بزرگ انسانی مانند HCT-116، HT-29 و DLD-1 جلوگیری کرد و سمیت سلولی را در برابر رده های سلولی مختلف سرطان نشان داد (۳۶).

کاروتنوئیدها

کاروتنوئیدها تترا ترپنوئیدهایی هستند که به عنوان رنگدانه های تشکیل شده توسط گیاهان، جلبک ها، باکتری ها و قارچ ها طبقه بندی می شوند. بیش از ۱۱۰۰ کاروتنوئید تاکنون شناسایی شده است. پیکربندی کلی کاروتنوئیدها، یک زنجیره پلی ان متشکل از ۹ تا ۱۱ پیوند دوگانه است. کاروتنوئیدها با ویژگی های دارویی متعددی از جمله رفتار ضد سرطانی مرتبط هستند. کاروتنوئیدهای زانتوفیل های مختلفی مانند violaxanthin, siphonaxanthin, fucoxanthin, lutein, zeaxanthin, neoxanthin, lactucaxanthin، شناسایی شدند که اجزای اصلی تشکیل دهنده ریزجلبک ها هستند (۳۵).

Violaxanthin

Violaxanthin متابولیت فعال گزارش شده در عصاره دی کلرومتان جلبک سبز *Dunaliella tertiolecta*

Dinochrome
Dinochrome A و B، کاروتنوئیدهای اپیمریک جدا شده از *Peridinium bipes* هستند. این متابولیت‌ها دارای فعالیت ضد سرطانی قوی با مهار تکثیر سلول‌های GOTO (سلول‌های نوروبلاستوما)، OST (سلول‌های استئوسارکوم) و سلول‌های HeLa هستند (۴۰).

Phaeophytins
phaeophytin‌ها مولکول‌های هتروسیکلیک آلی حاوی پورفیرین هستند که از جلبک سبز دریایی *Cladophora fascicularis* جدا شدند. فعالیت ضد تکثیری این ماده با مهار فعال NF-kB در HeLa و مهار انتقال NF-kB از سیتوپلاسم به هسته ناشی از TNF-a مشخص شد (۲۹).

Nigriganosides
این مواد گلیکولیپیدی‌هایی هستند که از جلبک سبز *Avrainvillea nigricans* استخراج شده‌اند. این متابولیت‌ها از تکثیر سلول‌های MCF-7 سرطان سینه انسان و سلول‌های HCT-116 سرطان کولون انسانی جلوگیری می‌کنند و همچنین دارای فعالیت ضد میتوتیک هستند که باعث پلیمریزاسیون توبولین درون سلول‌ها می‌شود (۱۴).

نتیجه گیری کلی

این مقاله مروری، جدیدترین مولکول‌های مستخرج یا تولید شده از سیانوباکترها و ریزجلبک‌ها را برای درمان سرطان شرح می‌دهد. سیانوباکتری‌ها

بیشتری برای درک اهداف اساسی و مسیرهای پشت‌سمیت سلولی این ترکیبات در سلول‌های سرطانی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر مطالعه مروری بر ترکیبات ضد سرطانی سیانوباکتری‌ها است که به صورت مستقل و بدون حمایت مالی هیچ نهادی به انجام رسیده است. کمال قدردانی را نسبت به همه افرادی که در ویرایش مقاله نقش داشتند، اعلام می‌داریم. تعارض منافع برای نویسندگان جهت چاپ این مقاله وجود ندارد.

و *Nannochloropsis gaditana*. این ماده در برابر رده سلولی آدنوکارسینوم کولون انسانی (HT-29) سمیت سلولی قوی نشان داد، اما در برابر رده سلولی اپیتلیال کولون طبیعی انسان (CCD 841 CoTr) هیچ گونه سمیت سلولی القا نکرد. Lutein یک کاروتنوئید زانتوفیل است که مشخصات ضد سرطانی مشابه Zeaxanthin از خود نشان داد (۳۷).

Stigmasterol
Stigmasterol یک استرول است که از ریزجلبک *Navicula incerta* استخراج می‌شود. فعالیت ضد سرطانی قابل توجهی را با مهار تکثیر رده سلولی سرطان کبد انسان (HepG2) از طریق القای آپوپتوز از طریق اختلال در پتانسیل غشای میتوکندری و ایجاد تغییرات مورفولوژیکی و آسیب DNA نشان داد. همچنین نتایج نشان داد به دلیل نقص اجزای سلولی توقف چرخه سلولی در فازهای G0/G1 و G2/M صورت می‌گیرد (۴۰).

Nonyl 8-acetoxy-6-methyloctanoate
Nonyl 8-acetoxy-6-methyloctanoate یک استر الکل چرب است که از دیاتوم دریایی *Phaeodactylum tricornutum* استخراج شده است. این متابولیت ثانویه بر روی رده سلولی لوسمی پرومیلوسیتیک انسانی (HL-60)، رده سلولی سرطان ریه انسانی (A549)، و رده سلولی ملانوما موش (B16F10) فعالیت ضد سرطانی نشان داد. باعث آسیب به DNA و افزایش فعالیت آپوپتوز و توقف چرخه سلولی در فاز sub G1 شد (۲۹).
تنوع بیوشیمیایی با ارزش و کشف نشده‌ای از ترکیبات بیواکتیو را به عوامل ضد سرطانی جدید نشان می‌دهند. با اینکه انواع مختلفی از ترکیبات برای سرکوب رشد سلولی در طیف وسیعی از انواع سلول‌های سرطانی شناسایی شده است، مکانیسم عمل بسیاری از آن‌ها هنوز نامشخص است و تاکنون تعداد اندکی از مولکول‌های بیواکتیو با مهار تکثیر سلولی، رفتار ضد میتوتیک (تأثیر ضد توبولین)، آپوپتوز القایی، پتانسیل متاستاتیک سلول‌های سرطانی و اثرات سیتوتوکسیک در مقابل سلول‌های سرطانی شناخته شدند. با همه اینها، با این که سیانوباکتری‌ها و ریزجلبک‌ها منبع موثری از داروهای ضد سرطان هستند. با این وجود، مطالعات

review. *Phytochemistry Letters*. 2021;42:87-103.

11. Wali AF, Majid S, Rasool S, Shehada SB, Abdulkareem SK, Firdous A, et al. Natural products against cancer: Review on phytochemicals from marine sources in preventing cancer. *Saudi pharmaceutical journal*. 2019;27(6):767-77.

12. Nowruzi B, Sarvari G, Blanco S. Applications of cyanobacteria in biomedicine. *Handbook of Algal Science, Technology and Medicine*: Elsevier; 2020. p. 441-53.

13. Anvar A, Nowruzi B. Bioactive properties of spirulina: A review. *Microb Bioact*. 2021;4:134-42.

14. Yun CW, Kim HJ, Lee SH. Therapeutic application of diverse marine-derived natural products in cancer therapy. *Anticancer Research*. 2019;39(10):5261-84.

15. Wang E, Sorolla MA, Gopal Krishnan PD, Sorolla A. From seabed to bedside: A review on promising marine anticancer compounds. *Biomolecules*. 2020;10(2):248.

16. Shishido TK, Popin RV, Jokela J, Wahlsten M, Fiore MF, Fewer DP, et al. Dereplication of natural products with antimicrobial and anticancer activity from Brazilian cyanobacteria. *Toxins*. 2019;12(1):12.

17. Dayanidhi DL, Thomas BC, Osterberg JS, Vuong M, Vargas G, Kwartler SK, et al. Exploring the diversity of the marine environment for new anti-cancer compounds. *Frontiers in Marine Science*. 2021;7:614766.

18. Safavi M, Nowruzi B, Estalaki S, Shokri M. Biological activity of methanol extract from *Nostoc* sp. N42 and *Fischerella* sp. S29 isolated from aquatic and terrestrial ecosystems. *International Journal on Algae*. 2019.(۴)۲۱;

19. Senousy HH, Abd Ellatif S, Ali S. Assessment of the antioxidant and anticancer potential of different isolated strains of cyanobacteria and microalgae from soil and agriculture drain water. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27.۷۴-۱۸۴۶۳:

منابع

1. Mondal A, Bose S, Banerjee S, Patra JK, Malik J, Mandal SK, et al. Marine cyanobacteria and microalgae metabolites—A rich source of potential anticancer drugs. *Marine drugs*. 2020;18(9):476.
2. Qamar H, Hussain K, Soni A, Khan A, Hussain T, Chénais B. Cyanobacteria as natural therapeutics and pharmaceutical potential: Role in antitumor activity and as nanovectors. *Molecules*. 2021;26(1):247.
3. Khalifa SA, Elias N, Farag MA, Chen L, Saeed A, Hegazy M-EF, et al. Marine natural products: A source of novel anticancer drugs. *Marine drugs*. 2019;17(9):491.
4. Barreca M, Spanò V, Montalbano A, Cueto M, Díaz Marrero AR, Deniz I, et al. Marine anticancer agents: An overview with a particular focus on their chemical classes. *Marine drugs*. 2020;18(12):619.
5. Nigam M, Suleria HAR, Farzaei MH, Mishra AP. Marine anticancer drugs and their relevant targets: a treasure from the ocean. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;27:491-515.
6. Jafari Porzani S, Konur O, Nowruzi B. Cyanobacterial natural products as sources for antiviral drug discovery against COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2022;40(16):7629-44.
7. Anvar S, Nowruzi B, Tala M. Bioactive products of cyanobacteria and microalgae as valuable dietary and medicinal supplements. *Food Hygiene*. 2021;11(1 (41)):99-118.
8. Lefranc F, Koutsaviti A, Ioannou E, Kornienko A, Roussis V, Kiss R, et al. Algae metabolites: From in vitro growth inhibitory effects to promising anticancer activity. *Natural product reports*. 2019;36(5):810-41.
9. Matulja D, Wittine K, Malatesti N, Laclef S, Turks M, Markovic MK, et al. Marine natural products with high anticancer activities. *Current Medicinal Chemistry*. 2020;27(8):1243-307.
10. Eghtedari M, Porzani SJ, Nowruzi B. Anticancer potential of natural peptides from terrestrial and marine environments: A

- Jabri H, et al. Algae-derived bioactive compounds with anti-lung cancer potential. *Marine drugs*. 2020;18(4):197.
30. Alves C, Silva J, Pinteus S, Gaspar H, Alpoim MC, Botana LM, et al. From marine origin to therapeutics: The antitumor potential of marine algae-derived compounds. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:777.
31. Yao W, Qiu H-M, Cheong K-L, Zhong S. Advances in anti-cancer effects and underlying mechanisms of marine algae polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022.
32. Zuo W, Kwok HF. Development of marine-derived compounds for cancer therapy. *Marine drugs*. 2021;19(6):342.
33. Pradhan B, Nayak R, Patra S, Jit BP, Ragusa A, Jena M. Bioactive metabolites from marine algae as potent pharmacophores against oxidative stress-associated human diseases: A comprehensive review. *Molecules*. 2020;26(1):37.
34. Gopeechund A, Bhagooli R, Neergheen VS, Bolton JJ, Baborun T. Anticancer activities of marine macroalgae: Status and future perspectives. *Biodiversity and Biomedicine*. 2020;257-75.
35. Alves C, Diederich M. Marine natural products as anticancer agents. *Marine Drugs*. 2021;19(8):447.
36. Dyshlovoy SA, Honecker F. Marine compounds and cancer: Updates 2020. *MDPI*; 2020. p. 643.
37. Pereira RB, Evdokimov NM, Lefranc F, Valentão P, Kornienko A, Pereira DM, et al. Marine-derived anticancer agents: Clinical benefits, innovative mechanisms, and new targets. *Marine drugs*. 2019;17(6):329.
38. Ahirwar A, Kesharwani K, Deka R, Muthukumar S, Khan MJ, Rai A, et al. Microalgal drugs: A promising therapeutic reserve for the future. *Journal of Biotechnology*. 2022;349:32-46.
39. Hussein HA, Abdullah MA. Anticancer compounds derived from marine diatoms. *Marine Drugs*. 2020;18(7):356.
20. Bratchkova A, Kroumov AD. Microalgae as producers of biologically active compounds with antibacterial, antiviral, antifungal, antialgal, antiprotozoal, antiparasitic and anticancer activity. *Acta Microbiol Bulg*. 2020;36(3):79-89.
21. Bajpai VK, Shukla S, Kang S-M, Hwang SK, Song X, Huh YS, et al. Developments of cyanobacteria for nano-marine drugs: Relevance of nanoformulations in cancer therapies. *Marine Drugs*. 2018;16(6):179.
22. Dyshlovoy SA, Honecker F. Marine compounds and cancer: The first two decades of XXI century. *MDPI*; 2019. p. 20.
23. Martínez Andrade KA, Lauritano C, Romano G, Ianora A. Marine microalgae with anti-cancer properties. *Marine drugs*. 2018;16(5):165.
24. Ruiz-Torres V, Encinar JA, Herranz-López M, Pérez-Sánchez A, Galiano V, Barrajon-Catalán E, et al. An updated review on marine anticancer compounds: The use of virtual screening for the discovery of small-molecule cancer drugs. *Molecules*. 2017;22(7):1037.
25. Abd El-Hack ME, Abdelnour S, Alagawany M, Abdo M, Sakr MA, Khafaga AF, et al. Microalgae in modern cancer therapy: Current knowledge. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:42-50.
26. Nowruzi B, Haghghat S, Fahimi H, Mohammadi E. Nostoc cyanobacteria species: a new and rich source of novel bioactive compounds with pharmaceutical potential. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2018;9(1):5-12.
27. Ahari H, Nowruzi B, Anvar AA, Porzani SJ. The toxicity testing of cyanobacterial toxins In vivo and In vitro by mouse bioassay: A review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2022;22(8):1131-51.
28. Porzani SJ, Lima ST, Metcalf JS, Nowruzi B. In Vivo and In Vitro toxicity testing of cyanobacterial toxins: a mini-review. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 258*. 2021:109-50.
29. Saadaoui I, Rasheed R, Abdulrahman N, Bounnit T, Cherif M, Al

health and disease prevention: Elsevier; 2018. p. 235-61.

40. Dewi IC, Falaise C, Hellio C, Bourgougnon N, Mouget J-L. Anticancer, antiviral, antibacterial, and antifungal properties in microalgae. *Microalgae in*

Cyanobacteria are a rich source of anticancer drugs

Bahareh Nowruzi¹, Sepideh Zandieh²

1. Department of Biotechnology, Faculty of Converging Sciences and Technologies, Science Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. and
2. MSc student, Department of Biotechnology, Faculty of Converging Sciences and Technologies, Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir *Corresponding author:

ABSTRACT

The increase in cancer mortality as a result of excessive use of chemical drugs has made it one of the deadliest diseases worldwide. For this reason, most of the research today is focused on natural medicinal products. As a result, the aim of this article is to review the anticancer properties of cyanobacteria in the pharmaceutical and medical industry. To write this article, both the experiences and articles of the authors of the article and the latest articles available in the Web of Science, Pub Med, Google Scholar, Scopus and ScienceDirect databases have been used. Natural products are an important source of new medicinal compounds that not only have medicinal value, but are also used as building models for creating synthetic analogs. In the meantime, secondary marine metabolites extracted from cyanobacteria as a desirable source of potential new medicinal active compounds have structural diversity and diverse biological activities such as anti-inflammatory, antiviral, antimicrobial and anti-tumor properties. This review article examines the potential of compounds and metabolites of cyanobacteria as anticancer drugs and examines their chemical structure and mechanisms of action.

Key words: Cancer, cyanobacteria, microalgae, secondary metabolites, bioactive compounds