



فرآورده‌های زیستی فعال ضد سرطان و سیتوتوکسیک نرم‌تنان خلیج فارس

ایرج نبی‌پور^{۱*}، آرزو نجفی^۱، امیررضا بوالخیر^۱

^۱ مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: در دهه گذشته، پژوهش‌های پیش‌بالینی برای جداسازی و مکانیسم اثر ترکیبات دریایی رشد پرشتابی یافته‌اند و از آن‌جا که ۶۰ درصد از داروهای مورد استفاده در درمان سرطان، منشاء طبیعی دارند، دور از ذهن نخواهد بود که به دریا همچون گستره‌ای فراهم برای یافت ترکیبات ضد تومور نظر افکنده شود.

مواد و روش‌ها: تعداد ۶۱۱ گونه نرم‌تن شناسایی شده در سواحل و جزایر خلیج فارس، جهت تاکسونومی و یافت اسامی هم نام در بانک اطلاعاتی نرم‌تنان هند - آرام (OBIS) مورد بررسی قرار گرفتند. سپس اسامی این نرم‌تنان همراه با اسامی هم نام آن‌ها در بانک اطلاعاتی پزشکی کتابخانه ملی کنگره آمریکا (PubMed) جهت یافت فرآورده‌های زیستی آن‌ها جستجو شدند.

یافته‌ها: از ۶۱۱ گونه نرم‌تن خلیج فارس، ۱۷۲ جنس/گونه دارای ترکیبات فعال زیستی بوده که جداسازی و تلخیص مواد ضد سرطان و سیتوتوکسیک در ۸ جنس نرم‌تن خلیج فارس گزارش شده بود. این ترکیبات دارای ساختمان پپتیدی، پلی ساکاریدی و گلیکوپروتئینی، آلکالوئیدی، سمبرانوئیدی و سربروزیدی بوده و مکانیسم عمل متنوعی مانند القاء آپوپتوز، تخریب ساختمان اسکلتی سلول، اثر بر سیستم ایمنی و منع فعالیت توپوایزومراز I را از خود نشان داده‌اند. تنها ماده فعال ضد سرطان که وارد فاز کارآزمایی بالینی شده است، ماده ضد سرطان اسپیسولوزین است.

نتیجه‌گیری: نرم‌تنان خلیج فارس دارای مواد فعال زیستی ضد سرطان و سیتوتوکسیک بوده ولی پژوهش‌های بسیار اندکی بر روی گونه‌های شناسایی شده، انجام شده است و انجام مطالعات گسترده‌تر بر روی گونه‌های بیشترین نرم‌تنان توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: نرم‌تنان، ضد سرطان، سیتوتوکسیک، خلیج فارس، دریایی

دریافت مقاله: ۸۸/۸/۱۱ - پذیرش مقاله: ۸۸/۹/۱۰

* بوشهر، خیابان امام خمینی، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، کد پستی: ۷۵۱۴۷-۶۳۴۴۸

Email: inabipour@gmail.com

مقدمه

محیط زیست دریایی، منبع فراورده‌ای طبیعی زیستی و فعال استثنایی است که خصوصیات ساختاری-شیمیایی آن‌ها در دیگر محصولات طبیعی گیاهان و جانوران خشکی زی دیده نمی‌شوند. زیرا در ارگانسیم‌های دریایی، مکانسیم‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی تکامل یافته‌اند تا بتوانند برای فعالیت‌های زیستی تولید مثل، ارتباط و ستیز و گریز در گستره تنازع بقا، عفونت و رقابت مؤثر باشند. تقریباً هر شاخه‌ای از ارگانسیم‌های دریایی، تنوعی از ملکول‌ها با ساختار منحصر بفرد برای خود فراهم کرده‌اند. از ۲۸ شاخه جانوری عمده، تنها دو شاخه در دریا زندگی نمی‌کنند. به دلیل این تنوع زیستی، دریا بهترین داروخانه طبیعی جهان محسوب می‌شود (۱).

پیشرفت‌های متدولوژیک و فن آورانه، در آشکار سازی ساختمان، سنتز آلی و آزمون‌های بیولوژیک، موجب جداسازی و انجام پژوهش‌های بالینی برای کشف داروهای ضد سرطان دریایی گردیده است؛ این ترکیبات از نگاه ساختمانی شامل پپتیدهای خطی ساده مانند دولاستاتین ۱۰ تا پلی اترهای ماکروسیکلیک پیچیده مانند هالیکوندرین B می‌باشند (۲).

این تنوع در ساختار و پیچیدگی در فعالیت اثر ترکیبات دریایی نشان می‌دهد که دریا گستره‌ای است از ملکول‌هایی با ساختمان‌های جدید و مکانسیم‌های اثر نوین که می‌توانند در ترکیب یکدیگر بر علیه سرطان‌ها به‌ویژه سرطان ریه، پستان، کولون و پروستات مؤثر باشند (۲ و ۳).

اما باید توجه داشت که این شاخه از داروشناسی هنوز بسیار جوان بوده و دوران نوزایش خود را طی می‌کند. با وجود سرعت یافتن کشف داروهای ضد

سرطان از منابع دریایی، ما شاهد یک شکاف عظیم میان اکتشاف و به‌کارگیری این ترکیبات در فازهای گوناگون کارآزمایی‌های بالینی هستیم (۳). تا سال ۲۰۰۹، ۱۳ فراورده طبیعی دریایی در فاز توسعه بالینی وارد شده‌اند (۴). تنها با گذشت پنج دهه پس از توسعه و ارائه داروهای سیتارابین و ویدارابین که در سال‌های ۱۹۶۹ و ۱۹۷۶ موفق به دریافت تأییدیه اداره دارو و غذا (FDA)^۱ شدند، اتحادیه اروپا و FDA اجازه مصرف داروی ضد تومورال ترابکتدین (ET-743) را جهت درمان سرطان تخمدان و سارکوماهای بافت نرم در سال ۲۰۰۷ صادر نمودند (۴).

هر چند که عمده پژوهش‌های داروهای طبیعی با منشاء دریا روی میکروارگانسیم‌ها، جلبک‌ها و بی‌مهرگان دریایی معطوف شده است (۵)، اما نگاه کلان به نرم‌تنان دریایی بیشتر به سوی جداسازی ترکیبات ضد درد به‌ویژه از سم حلزون‌های دریایی مخروطی بوده است که حاوی یک بسته از پپتیدهای گوناگون (۶) و چندین کونوپپتید در حال گذراندن فاز بالینی می‌باشند؛ یکی از این پپتیدها نیز در سال ۲۰۰۴ موفق به دریافت تأییدیه FDA گردید (۴). با این وجود، در بخش آکادمیک، تحقیقات گستره پر شتابی جهت جداسازی ترکیبات ضد سرطان و سیتوتوکسیک از نرم‌تنان دریایی در جریان است و هدف این مطالعه، جستجو در صحنه مطبوعات علمی بین‌المللی، جهت آشکار سازی نتایج آزمایشگاهی و بالینی کاربرد فراورده‌های زیستی فعال از نرم‌تنان دریایی می‌باشد که جنس‌ها و گونه‌هایی از این نرم‌تنان در سواحل خلیج فارس نیز یافت می‌شوند.

¹ Food and Drug Administration

مواد و روش کار

در جهان ۱۸ منطقه نرم‌تن شناسی شناسایی شده است که خلیج فارس در منطقه هند-آرام آن قرار دارد. ما برای شناسایی گونه‌های نرم‌تنان خلیج فارس از کتاب «بررسی تکمیلی سیستماتیک و انتشار نرم‌تنان سواحل خلیج فارس» شادروان دکتر مهدی تجلی‌پور (۷) و کلید شناسایی نرم‌تنان خلیج فارس-دریای عمان (۸) استفاده کردیم. دکتر مهدی تجلی‌پور ۲۶۱ گونه متعلق به ۱۱۳ سرده و ۴ رده از نرم‌تنان را در سواحل خلیج فارس معرفی کرده بود. در منبع بوش (Bosch) و همکاران (۸) نیز به ۶۱۱ گونه نرم‌تن از شاخه‌های زیر در بخش‌های گوناگون جغرافیایی خلیج فارس اشاره شده است. از بانک اطلاعاتی نرم‌تنان هند-آرام (OBIS)^۲ نیز جهت تاکسونومی نرم‌تنان خلیج فارس و یافت اسامی هم‌نام^۳ استفاده شد.

سپس اسامی نرم‌تنان خلیج فارس همراه با اسامی هم‌نام ارائه شده، در بانک اطلاعاتی پزشکی کتابخانه ملی کنگره آمریکا (PubMed) جهت یافت فرآورده‌های زیستی آن‌ها مورد جستجو قرار گرفتند. از آن‌جا که ممکن بود در حد گونه نرم‌تن، اطلاعاتی در این بانک موجود نباشد، جنس آن نرم‌تن نیز به‌عنوان کلید جستجو، مورد استفاده قرار گرفت. سپس پژوهش‌های جنس/گونه نرم‌تنان خلیج فارس به چهار زیر گروه نرم‌تنان دارویی با خواص ضد میکروبیولوژیک، ضد سرطان و سیتوتوکسیک، تحریک کننده یا منع کننده ایمنی و فرآورده‌های فعال بیولوژیک تقسیم‌بندی شدند. از ۶۱۱ گونه نرم‌تن خلیج فارس، ۱۷۲ جنس/گونه دارای ترکیبات فعال زیستی بودند که از این ۱۷۲ گونه، تعداد ۸ جنس/گونه، جهت جداسازی و تلخیص

مواد ضد سرطان و سیتوتوکسیک در سطح مطبوعات علمی بین‌المللی، مورد بررسی قرار گرفته بودند.

یافته‌ها

از ۶۱۱ گونه نرم‌تن خلیج فارس، ۸ جنس/گونه دارای ترکیبات ضد سرطان و سیتوتوکسیک بودند.

۱. جنس آنادارا

Anadara Rhombea-

عصاره متانولی خون این گونه دارای فعالیت سیتوتوکسیک بر علیه گلبول‌های مهره داران است (۹).

Anadara Granosa-

عصاره آن بر علیه کشت سلول‌های سرطان سینه MCF-7 و HuH-6KK مؤثر است و بر علیه خطوط سلولی توموری کلیه و ریه به‌عنوان یک عامل ضد تومورال عمل می‌کند (۱۰ و ۱۱).

۲. جنس مرتریکس

Meretrix Lusoria-

با إلقاء آپوپتوز از طریق تولید گونه‌های اکسیژن فعال، کاهش گلوپاتین و فعال‌سازی کاسپاز^۴ در سلول‌های لوسمی انسان اثر خود را ایفا می‌کند (۱۲).

Meretrix Meretrix-

عصاره استروئیدی تحت عنوان ۵ آلفا، ۸ آلفا- اپی دی اوکسی کولست - ۶ - ان - ۳ بتا- اول، دارای توانایی منع رشد سلول‌های هپاتوما و إلقاء توقف سیکل سلولی G1 در لاین‌های سلولی هپاتوما HepG2 و Hep3B می‌باشد (۱۳). همچنین یک پپتید ضد سرطانی از این نرم‌تن، خالص‌سازی شده است که موجب منع تکثیر سلول‌های BGC-823 کارسینوم غدد معده‌ای انسانی می‌شود، که این عمل را با تخریب ساختمان‌های اسکلتی سلول به انجام می‌رساند (۱۴).

² Ocean Biogeographic Information System

³ Synonym

⁴ Cystein-Aspartic Protease (Caspase)

۳. جنس کونوس

Conus Tessulatus-

سمّ این نرم تن در مقادیر بالا دارای اثر سیتوتوکسیک می باشد (۱۵).

۴. جنس هالیوتیس

Haliotis Discushannai Ino-

پلی ساکارید استخراجی از این نرم تن به نام آبالون (Abalone)، موجب ارتقاء اثر منعی سیکلوفسفامید بر روی سلول های توموری HepA و S180 می شود و سرکوب مغز استخوان حاصل از این دارو را کاهش می دهد (۱۶). در یک مطالعه دیگر نشان داده شده است که پلی ساکارید آبالون بر روی فعالیت فاگوسیتیری ماکروفاژهای پریتونال و حساسیت تأخیری در موش های حامل S180 مؤثر است و از این طریق می تواند به عنوان منع کننده سلول های توموری مورد نظر قرار گیرد (۱۷). فعالیت ضد توموری یک فراکسیون گلیکوپروتئینی از عصاره آبی این نرم تن، از طریق تحریک پاسخ وابسته به میزبان، خود را نشان می دهد (۱۸).

۵. جنس لاملاریا

Lamellaria sp-

یک آلکالوئید تحت عنوان لاملارین D^۵ دارای اثرات سیتوتوکسیک بر علیه لاین های سلولی تومورال مقاوم چند دارویی بوده و به شدت بر علیه سلول های سرطانی پروستات مؤثر است و اثر آن احتمالاً از طریق منع فعالیت توپوایزومراز I می باشد. از این رو به عنوان یک داروی جدید ضد سرطان قابل بررسی است (۱۹).

۶. جنس اسپیزولا

Spisula Polynyma-

ماده ضد سرطان اسپیسولوزین از این نرم تن، خواص منع رشد سلول های تومور پروستات PC-3 و لاین LNCaP از طریق انباشت درون سلولی سرآمید و

فعال سازی PKC-zeta^۶ را از خود نشان می دهد و اکنون وارد فاز کارآزمایی بالینی شده است (۲۰) و برای تزریق درون وریدی، فرمول گردیده است (۲۱).

۷. جنس پلاناکسیس

Planaxis sulcatus-

ماده پلانوکسول، یک سمبرانویید سیتوتوکسیک جدید حاصل از این گونه است (۲۲).

۸. جنس توربو

Turbo stenogyrus-

چهار سربروزید جدید تحت عنوان توربواستاتین ۱ تا ۴، از این نرم تن جدا شده است که نشان داده شده است بر روی سلول های لوسمی لنفوسیتیک P388 موش و لاین سلول های سرطانی انسانی مؤثر می باشند (۲۳).

بحث

از ۶۱۱ گونه نرم تن شناسایی شده خلیج فارس، تعداد ۸ جنس/گونه با خواص ضد توکسیک و ضد سرطانی گزارش شده اند. عصاره این نرم تنان (۹-۱۳) یا مواد استخراجی و تلیخیص شده آنها (۱۴-۲۳) بر علیه سلول های سرطانی انسانی و حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته اند. مواد استخراجی فعال زیستی ضد سرطانی این نرم تنان دارای ساختمان های گوناگونی بوده و از پپتیدها (۱۴) تا پلی ساکارید و گلیکوپروتئین (۱۸-۱۶)، آلکالوئید (۱۹)، سمبرانویید (۲۲) و سربروزید (۲۳) را شامل می شوند. مکانیسم عمل آنها نیز بسیار متنوع بوده و می توانند با إلقاء آپوپتوز (۱۲)، تخریب ساختمان اسکلتی سلول (۱۴)، اثر بر سیستم ایمنی (۱۷ و ۱۸) تا منع فعالیت توپوایزومراز I (۱۹) اثرات ضد سرطانی و سیتوتوکسیک خود را نشان دهند. از مواد استخراجی از این نرم تنان لاملارین D (۱۹) بر علیه لاین های سلولی

^۶ Protein Kinase C Zeta

^۵ Lamellarin D

تومورال مقاوم چند دارویی بسیار مؤثر بوده است. اما تنها ماده فعال زیستی که جهت تزریق وریدی فرموله شده است (۲۰) و وارد فاز کارآزمایی بالینی شده است، ماده ضد سرطان اسپیسولوزین است (۲۱).

با توجه به تنوع زیستی نرم‌تنان خلیج فارس و انجام پژوهش‌های انگشت شمار برای جداسازی ترکیبات ضد سرطان و سیتوتوکسیک، این گستره، محیطی بسیار مناسب برای پژوهشگران علوم پایه پزشکی و زیست فناوری است تا بتوانند ترکیبات نوینی را برای عرصه مبارزه با سرطان‌های مقاوم به درمان ارائه دهند. البته باید توجه نمود که همیشه یک شکاف ژرف میان پژوهش و ترجمان آن در بالین جهت کاربرد دارویی این فرآورده‌های زیستی موجود بوده است.

براساس یک بررسی سیستماتیک مروری بر مقالات چاپ شده در صفحه مطبوعات علمی بین‌المللی در مورد ترکیبات ضد سرطان جدا شده از منابع دریایی، به نظر می‌رسد که این گستره بیش از پیش شتاب یافته است و در سال ۲۰۰۶-۲۰۰۵، از ۱۳۶ فرآورده طبیعی دریایی، بسیاری از آن‌ها ترکیبات جدیدی بوده‌اند که شامل گروه‌هایی از پلی کیتایدها، تریپن‌ها، استروئیدها و پپتیدها بوده که از جلبک‌ها، قارچ‌ها و باکتری‌ها جدا شده بودند (۲۴).

مطالعات فارماکولوژیک ضد توموری در لاین‌های سلول‌های توموری انسانی و جانوری برای ۹۴ ترکیب اطلاعات با ارزشی را فراهم نموده‌اند، ولی هنوز مکانیسم‌های اثر این ترکیبات در هاله ابهام قرار دارند (۲۴). از این رو هر چند هنوز بسیاری از این ترکیبات وارد فازهای گوناگون کارآزمایی‌های بالینی نشده‌اند، اما انتظار می‌رود با این رشد شتابان در پژوهش‌های پایه جهت جداسازی فرآورده‌های زیستی دریایی، ما شاهد یک رنسانس از پیش بالین به کاربرد بالینی این ترکیبات

در آینده‌ای نزدیک باشیم (۴). بنابراین، توجه به این ذخایر عظیم دریایی خلیج فارس و شناسایی گونه‌های حاوی ترکیبات فعال زیستی و تقویت مراکز تحقیقاتی زیست فناوری پزشکی دریایی در سواحل خلیج فارس، می‌تواند جایگاه ویژه‌ای را برای انجام این پژوهش‌ها برای کشور عزیزمان فراهم نماید.

از ۱۷۲ نرم‌تن خلیج فارس که مورد پژوهش‌های گوناگون جهت شناسایی و استخراج مواد فعال زیستی قرار گرفته‌اند، متأسفانه پژوهشگران ایرانی از آن‌ها سهمی نداشته‌اند. هر چند ما در این پژوهش عمدتاً به نرم‌تنان صدف‌دار^۷ توجه کرده‌ایم، اما بخش عمده‌ای از تحقیقات فرآورده‌های ضد سرطان از نرم‌تنان دریایی، معطوف به نرم‌تن خرگوش دریایی می‌باشد که خوشبختانه مرکز زیست فناوری دریایی خلیج فارس نیز موفق شد در سال ۱۳۸۲ یک ترکیب پروتئینی ۶۰ کیلو دالتونی را از ماده بنفش رنگ مترشح از یک خرگوش دریایی خلیج فارس^۸ جدا کند که این ماده از رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی، به‌ویژه رده سلولی NB4 جلوگیری کرد. بنابراین به نظر می‌رسد که این ماده به نحوی از پیشرفت چرخه سلولی جلوگیری کرده و مطالعات تکمیلی در زمینه خواص ضد میتوزی این پروتئین ضروری به نظر می‌رسد (۲۵). در هر صورت خرگوش دریایی از ذخایر عمده دارویی ضد سرطان محسوب می‌گردد که مواد استخراجی از این نرم‌تن تحت عنوان دولاستاتین‌ها که یک مجموعه ماکرولیدی/پپتیدی فعال هستند از گونه دولابلا آریکولاریا^۹ جدا شده‌اند (۲۶). ترکیبات دولاستاتین‌ها از این نظر مهم هستند که جزء محدود ترکیبات فعال زیستی با منشاء دریایی و نرم‌تنی هستند که وارد فاز

⁷ Seashells

⁸ *Aplysia Dactylomela*

⁹ *Dolabella Auricularia*

کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند. دولاستاتین‌ها، تکثیر سلولی را منع کرده و مرگ درون سلولی را در تعداد زیادی خطوط سلولی سرطانی القاء می‌کنند. این فعالیت‌ها از طریق تداخل با توبولین روی داده و در نتیجه در کنش میکروتوبولی تغییر ایجاد می‌کنند (۱). دولاستاتین‌ها، اثرات سیتوتوکسیک چشمگیری در جانورانی که تومورهای درون صفاقی دارند از خود نشان داده‌اند؛ افزون بر این، فعالیت ضد توموری سینرژتیکی با آلکالوئید وینکا و بریوآستاتین-۱ بروز داده‌اند. دولاستاتین ۱۰ در کارآزمایی‌های بالینی فاز یک گوناگونی مورد بررسی قرار گرفته است. آنالوگ سیتادوتین، یک آنالوگ نسل سوم دولاستاتین ۱۵ است که هم اکنون در کارآزمایی‌های بالینی فاز دو بیمارانی که سرطان ریه یا سرطان پروستات دارند، مورد استفاده قرار گرفته است (۱). نتایج مطالعه فاز دو که طی آن با این آنالوگ روزانه برای پنج روز متوالی در هر سه هفته به بیماران با ملانومای متاستاتیک یا پیشرفته غیر قابل عمل داده شد، نشانگر ایمن و قابل تحمل بودن این

دارو بوده است (۱).

از انگشت شمار ترکیبات ضد سرطان با منشأ نرم‌تنان دریایی که وارد فاز کارآزمایی‌های بالینی شده است یک دی پزی پپتید تحت عنوان کاهالانید F است. اکنون کارآزمایی فاز یک با تزریق درون وریدی یک ساعته این ترکیب در بیماران پیش درمان شده ملانومای، تومورهای توپر، سرطان کلورکتال و کارسینوم هپا توسلور گزارش شده‌اند. فاز دو کارآزمایی در بیماران با سرطان کبدی پیشرفته در حال جریان است و مطالعات افزون‌تری در بیماران با انواع دیگر تومور در حال گشایش می‌باشند (۱).

این دو مثال گویای سودمندی‌های برجسته پژوهش بر روی نرم‌تنان دریایی بوده و با توجه به جوان بودن زیست فناوری پزشکی دریایی، می‌توان امید آن را داشت که با آغاز پژوهش‌های بنیادی و بالینی بر روی ترکیبات فعال زیستی نرم‌تنان خلیج فارس، بتوان سهم چشم‌گیری از صنعت رو به رشد دارویی با منشأ دریایی، برای کشور عزیزمان به‌دست آوریم.

References:

1. Nabipour I. Marine Medicine. 1st ed. Bushehr Univ Med Sci 2008;157 (Persian).
2. Harvey A. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. Drug Discov Today 2000;5:294-300.
3. Jimeno J, Faircloth G, Fernandez Sousa-Faro JM, et al. New marine derived anticancer therapeutics. A journey from the sea to clinical trials. Mar Drugs 2004;2:14-29.
4. Glaser KB, Mayer AM. A renaissance in marine pharmacology: from preclinical curiosity to clinical reality. Biochem Pharmacol 2009;78:440-8.
5. Jha RK, Zi-rong X. Biomedical compounds from marine organisms. Mar Drugs 2004;2:123-46.
6. Becker S, Terlau H. Toxins from cone snails: properties, applications and biotechnological production. Appl Microbiol Biotechnol 2008;79:1-9.
7. Tajalipour M. Systematic complimentary investigation on marine mollusks of the Persian Gulf coasts. 1st ed. Research and Education of Iranian Fishery publications, 1990 (Persian).
8. Bosch DT, Dance SP, Moolenbeek RG, et al. Seashells of eastern Arabia. Motivate Publishing, 1995.
9. Rajaganapathi J, Rajagopal K, Edward JK. Antifungal and cytotoxic effects of methanol extracts of three marine molluscs. Indian J Exp Biol 2001;39:85-6.
10. Kong ZL, Chiang LC, Fang F, et al. Immune bioactivity in shellfish toward serum-free cultured human cell lines. Biosci Biotechnol Biochem. 1997;61:24-8.
11. Yao R, Han Z, Wang M, et al. Extract from *Arca granosa* L. inhibits proliferation of human tumour cell lines with kidney and lung origin. J Int Med Res 2006;34:355-61.
12. Pan MH, Huang YT, Ho CT, et al. Induction of apoptosis by *Meretrix lusoria* through

- reactive oxygen species production, glutathione depletion, and caspase activation in human leukemia cells. *Life Sci.* 2006 Aug 15;79(12):1140-52. Epub 2006 Apr 26.
13. Wu TH, Yang RL, Xie LP, et al. Inhibition of cell growth and induction of G1-phase cell cycle arrest in hepatoma cells by steroid extract from *Meretrix meretrix*. *Cancer Lett.* 2006;232(2):199-205
 14. Leng B, Liu XD, Chen QX. Inhibitory effects of anticancer peptide from *Mercenaria* on the BGC-823 cells and several enzymes. *FEBS Lett.* 2005;579(5):1187-90
 15. Schweitz H, Renaud JF, Randimbivololona N, et al. Purification, subunit structure and pharmacological effects on cardiac and smooth muscle cells of a polypeptide toxin isolated from the marine snail *Conus tessulatus*. *Eur J Biochem* 1986;161(3):787-92
 16. Wang B, Xu D, Xu S, et al. [Synergy and attenuation of cyclophosphamide (CTX) activities by abalone polysaccharide] *Zhong Yao Cai* 1999;22(4):198-200.
 17. Xu D, Wang B, Xu S, et al. [Effects of abalone polysaccharide on the activity of the peritoneal macrophages and delayed-type hypersensitivity in mice bearing S180] *Zhong Yao Cai* 1999;22(2):88-9.
 18. Uchida H, Sasaki T, Uchida NA, et al. Oncostatic and immunomodulatory effects of a glycoprotein fraction from water extract of abalone, *Haliotis discus hannai*. *Cancer Immunol Immunother* 1987;24(3):207-12.
 19. Vanhuyse M, Kluza J, Tardy C, et al. Lamellarin D: a novel pro-apoptotic agent from marine origin insensitive to P-glycoprotein-mediated drug efflux. *Cancer Lett* 2005;221(2): 165-75.
 20. Sanchez AM, Malagarie-Cazenave s, Olea N, et al. Spisulosine (ES-285) induces prostate tumor PC-3 and LNCaP cell death by de novo synthesis of ceramide and PKC ζ activation. *Eur J Pharmacol* 2008;584: 237-45.
 21. Den Brok MW, Nuijen B, García JL, et al. Compatibility and stability of the novel anticancer agent ES-285 x HCl formulated with 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in infusion devices. *Pharmazie* 2006;61(1):21-4
 22. Sanduja R, Sanduja SK, Weinheimer AJ, et al. Isolation of the cembranolide diterpenes dihydrosinularin and 11-epi-sinulariolide from the marine mollusk *Planaxis sulcatus*. *J Nat Prod* 1986;49(4):718-9
 23. Pettit GR, Tang Y, Knight JC. Antineoplastic agents. 545. Isolation and structure of turbotatins 1-4 from the Asian marine mollusk *Turbo stenogyris*. *J Nat Prod* 2005;68(7):974-8.
 24. Mayer AM, Gustafson KR. Marine pharmacology in 2005-2006: antitumour and cytotoxic compounds. *Eur J Cancer* 2008;44(16):2357-87.
 25. Zandi I, Farsangi MH, Nabipour I, et al. Isolation of a 60 kDa protein with in vitro anticancer activity against human cancer cell lines from the purple fluid of the Persian Gulf sea hare, *Aplysia dactylomela*. *Afr J Biotechnol* 2007;6:1280-3.
 26. Kamiya H, Sakai R, Jimbo M. Bioactive molecules from sea hares. *Prog Mol Subcell Biol* 2006;43:215-39.