فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی پزشکی
مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال دوازدهم، شماره ۳، صفحه ۲۳۷ - ۲۳۱ (زمستان ۱۳۸۸)

# 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 خلیج‌فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

## چکیده

زمینه: در دهۀ گذشته، پژوهش‌های پیش بالینی 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 گونۀ نرمتن شناسایی شده در سواحل و جزایر خلیج‌فارس، 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 کتابخانۀ ملّی کنگره آمریکا (PubMed) جهت یافت فرآورده‌های زیستی آن‌ها جستجو شدند.

یافته‌ها: از ۶۱۱ گونۀ 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 مادۀ فعال ضد سرطان که وارد فاز کارآزمایی بالینی شده است، مادۀ 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 بیشتراین نرم‌تنان توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: نرم‌تنان، ضد سرطان، سیتوتوکسیک، خلیج‌فارس، دریایی

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

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

Email :inabipour@gmail.com

[ Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-06-13 ]

## مقدمه

محیط زیست دریایی، منبع فرآورده‌ای طبیعی زیستی و فعال استثنایی است که خصوصیات ساختاری-شیمیایی آن‌ها در دیگر محصولات طبیعی گیاهان و جانوران خشکی زی دیده نمی‌شوند. زیرا در ارگانیسم‌های دریایی، مکانیسم‌های 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 ارگانیسم‌های دریایی، تنوعی از ملکول‌ها با ساختار منحصر بفرد برای خود فراهم کرده‌اند. از ۲۸ شاخهٔ جانوری عمده، تنها دو شاخه در دریا زندگی نمی‌کنند. به‌دلیل این تنوع زیستی، دریا بهترین داروخانهٔ طبیعی جهان محسوب می‌شود (۱).

پیشرفت‌های متدولوژیک و فن آورانه، درآشکار 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 مکانیسم‌های اثر نوین که می‌توانند در ترکیب یکدیگر بر علیه سرطان‌ها به‌ویژه سرطان ریه، پستان، کولون و پروستات مؤثر باشند (۲ و ۳).

امّا 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 فرآوردهٔ طبیعی دریایی در فاز توسعهٔ بالینی وارد شده‌اند (۴). تنها با گذشت پنج دهه پس از توسعه و ارائه داروهای سایتارابین و ویدارابین که در سال‌های ۱۹۶۹ و ۱۹۷۶ موفق به دریافت تأییدیهٔ اداره دارو و غذا (FDA)[1] شدند، اتحادیهٔ اروپا و FDA اجازهٔ 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 عمدهٔ پژوهش‌های داروهای طبیعی با منشاء دریا روی میکروارگانیسم‌ها، جلبک‌ها و بی‌مهرگان دریایی معطوف شده است (۵)، اما نگاه کلان به نرم‌تنان دریایی بیشتر به سوی جداسازی ترکیبات ضد درد به‌ویژه از سمّ 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 تأییدیهٔ FDA گردید (۴). با این وجود، در بخش آکادمیک، تحقیقات گسترهٔ پر شتابی جهت جداسازی ترکیبات ضد سرطان و سیتوتوکسیک از نرم‌تنان دریایی در جریان است و هدف این مطالعه، جستجو در صحنهٔ مطبوعات علمی بین‌المللی، جهت آشکارسازی نتایج آزمایشگاهی و بالینی کاربرد فرآورده‌های زیستی فعال از نرم‌تنان دریایی می‌باشد که جنس‌ها وگونه‌هایی از این نرم‌تنان در سواحل خلیج‌فارس نیز یافت می‌شوند.

[1] Food and Drug Administration

[ Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-06-13 ]

## مواد و روش‌کار

در جهان ۱۸ منطقهٔ نرم‌تن شناسی شناسایی شده است که خلیج‌فارس در منطقهٔ هند-آرام آن قرار دارد. ما برای شناسایی گونه‌های نرم‌تنان خلیج‌فارس از کتاب «بررسی تکمیلی سیستماتیک و انتشار نرم‌تنان سواحل خلیج‌فارس» شادروان دکتر مهدی تجلی‌پور (۷) و کلید شناسایی نرم‌تنان خلیج‌فارس-دریای عمان (۸) استفاده کردیم. دکتر مهدی تجلی‌پور ۲۶۱ گونهٔ متعلق به ۱۱۳ سرده و ۴ رده از نرم‌تنان را در سواحل خلیج‌فارس معرفی کرده بود. در منبع بوش (Bosch) و همکاران (۸) نیز به ۶۱۱ گونهٔ نرم‌تن از شاخه‌های زیر در بخش‌های گوناگون جغرافیایی خلیج‌فارس اشاره شده است. از بانک اطلاعاتی نرمتنان هند-آرام (OBIS)[2] نیز جهت تاکسونومی نرم‌تنان خلیج‌فارس و یافت اسامی هم‌نام[3] استفاده شد.

سپس اسامی نرم‌تنان خلیج‌فارس همراه با اسامی هم‌نام ارائه شده، در بانک اطلاعاتی پزشکی کتابخانهٔ ملّی کنگرهٔ 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/گونهٔ نرم‌تنان خلیج‌فارس به چهار زیر گروه نرم‌تنان دارویی با خواص ضد میکروبیولوژیک، ضد سرطان و سیتوتوکسیک، تحریک کننده یا منع کنندهٔ ایمنی و فرآورده‌های فعال بیولوژیک تقسیم‌بندی شدند.

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

**۱.جنس آنادارا**

Anadara Rhombea-

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

Anadara Granosa-

عصارهٔ 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 اِلقاء آپوپتوز از طریق تولید گونه‌های اکسیژن فعال، کاهش گلوتاتیون و فعال‌سازی کاسپاز[4] در سلول‌های لوسمی انسان اثر خود را ایفا می‌کند (۱۲).

Meretrix Meretrix-

عصارهٔ استروئیدی تحت عنوان ۵ آلفا، ۸ آلفا- اپی‌دی اوکسی کولست - ۶- ان - ۳ بتا- اول، دارای توانایی منع رشد سلول‌های هپاتوما و اِلقاء 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)

[ Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-06-13 ]

**۳.جنس کونوس**

Conus Tessulatus-

سمّ این نرم‌تن در مقادیر بالا دارای اثر سیتوتوکسیک می‌باشد (۱۵).

**۴. جنس هالیوتیس**

Haliotis Discushannai Ino-

پلی‌ساکارید استخراجی از این نرم‌تن به نام آبالون (Abalone)، موجب ارتقاء اثر منعی سیکلوفسفامید بر روی سلول‌های توموری HepA و S180 می‌شود و سرکوب مغز استخوان حاصل از این دارو را کاهش می‌دهد (۱۶). در یک مطالعهٔ دیگر نشان داده شده است که پلی‌ساکارید آبالون بر روی فعالیت فاگوستیری ماکروفاژهای پریتونال و حساسیت تأخیری در موش‌های حامل S180 مؤثر است و از این طریق می‌تواند به‌عنوان منع‌کنندهٔ سلول‌های توموری مورد نظر قرار گیرد (۱۷). فعالیت ضدتوموری یک فراکسیون گلیکوپروتئینی از عصارهٔ آبی این نرم‌تن، از طریق تحریک پاسخ وابسته به میزبان، خود را نشان می‌دهد (۱۸).

**۵. جنس لاملاریا**

Lamellaria sp-

یک آلکالوئید تحت عنوان لاملارین D[5] دارای اثرات سیتوتوکسیک بر علیه لاین‌های سلولی تومورال مقاوم چند دارویی بوده و به‌شدت بر علیه سلول‌های سرطانی پروستات مؤثر است و اثر آن احتمالاً از طریق منع فعالیت توپوایزومراز I می‌باشد. از این‌رو به‌عنوان یک داروی جدید ضد سرطان قابل بررسی است (۱۹).

**۶. جنس اسپیزولا**

Spisula Polynyma-

مادهٔ ضد سرطان اسپیسولوزین از این نرم‌تن، خواص منع رشد سلول‌های تومور پروستات PC-3 و لاین LNCaP از طریق انباشت درون سلولی سرآمید و فعال‌سازی PKC-zeta[6] را از خود نشان می‌دهد و اکنون وارد فاز کارآزمایی بالینی شده است (۲۰) و برای تزریق درون وریدی، فرمول گردیده است (۲۱).

**۷. جنس پلاناکسیس**

Planaxis sulcatus-

مادهٔ پلانوکسول، یک سمبرانوئید سیتوتوکسیک جدید حاصل از این گونه است (۲۲).

**۸. جنس توربو**

Turbo stenogyrus-

چهار سربروزید جدید تحت عنوان توربواستاتین ۱ تا ۴، از این نرم‌تن جدا شده است که نشان داده شده است بر روی سلول‌های لوسمی لنفوسیتیک P388 موش و لاین سلول‌های سرطانی انسانی مؤثر می‌باشند (۲۳).

## بحث

از ۶۱۱ گونه نرم‌تن شناسایی شدهٔ خلیج فارس، تعداد ۸ جنس/گونه با خواص ضد توکسیک و ضد سرطانی گزارش شده‌اند. عصارهٔ این نرم‌تنان (۱۳-۹) یا مواد استخراجی و تلخیص شدهٔ آن‌ها (۲۳-۱۴) بر علیه سلول‌های سرطانی انسانی و حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. مواد استخراجی فعال زیستی ضد سرطانی این نرمتنان دارای ساختمان‌های گوناگونی بوده و از پپتیدها (۱۴) تا پلی‌ساکارید و گلیکوپروتئین (۱۸-۱۶)، آلکالوئید (۱۹)، سمبرانوئید (۲۲) و سربروزید (۲۳) را شامل می‌شوند. مکانیسم عمل آن‌ها نیز بسیار متنوع بوده و می‌توانند با اِلقاء 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 نرم‌تنان لاملارین D (۱۹) برعلیه لاین‌های سلولی

[5] Lamellarin D

[6] Protein Kinase C Zeta

[ Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-06-13 ]

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

با توجه به تنوع زیستی نرم‌تنان خلیج‌فارس و انجام پژوهش‌های انگشت شمار برای جداسازی ترکیبات ضد سرطان و سیتوتوکسیک، این گستره، محیطی بسیار مناسب برای پژوهشگران علوم‌پایهٔ پزشکی و زیست فناوری است تا بتوانند ترکیبات نوینی را برای عرصهٔ 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 صحنهٔ مطبوعات علمی بین‌المللی در مورد ترکیبات ضد سرطان جدا شده از منابع دریایی، به‌نظر می‌رسد که این گستره بیش از پیش شتاب یافته است و در سال ۲۰۰۶–۲۰۰۵، از ۱۳۶ فرآوردهٔ طبیعی دریایی، بسیاری از آن‌ها ترکیبات جدیدی بوده‌اند که شامل گروه‌هایی از پلی کیتایدها، ترپین‌ها، 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 هالهٔ ابهام قرار دارند (۲۴). از این رو هر چند هنوز بسیاری از این ترکیبات وارد فازهای گوناگون کارآزمایی‌های بالینی نشده‌اند، امّا 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 خلیج‌فارس و شناسایی گونه‌های حاوی ترکیبات فعال زیستی و تقویت مراکز تحقیقاتی زیست فناوری پزشکی دریایی در سواحل خلیج‌فارس، می‌تواند جایگاه ویژه‌ای را برای انجام این پژوهش‌ها برای کشور عزیزمان فراهم نماید.

از ۱۷۲ نرم‌تن خلیج‌فارس 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[7] توجه کرده‌ایم، امّا بخش عمده‌ای از تحقیقات فرآورده‌های ضد سرطان از نرم‌تنان دریایی، معطوف به نرم‌تن خرگوش دریایی می‌باشد که خوشبختانه مرکز زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس نیز موفق شد در سال ۱۳۸۲ یک ترکیب پروتئینی ۶۰ کیلو دالتونی را از مادهٔ بنفش رنگ مترشحه از یک خرگوش دریایی خلیج‌فارس[8] جدا کند که این ماده از رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی، به‌ویژه ردهٔ سلولی NB4 جلوگیری کرد. بنابراین به‌نظر می‌رسد که این ماده به نحوی از پیشرفت چرخه سلولی جلوگیری کرده و مطالعات تکمیلی در زمینهٔ خواص ضد میتوزی این پروتئین ضروری به نظر می‌رسد (۲۵). در هر صورت خرگوش دریایی از ذخایر عمدهٔ دارویی ضد سرطان محسوب می‌گردد که مواد استخراجی از این نرم‌تن تحت عنوان دولاستاین‌ها که یک مجموعهٔ ماکرولیدی/پپتیدی فعال هستند از گونهٔ دولابلا آریکولاریا[9] 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

[ Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-06-13 ]

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 ودر 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 سینرژیتیکی با آلکالوئید وینکا وبریواستاتین-۱ بروز داده‌اند. دولاستاتین ۱۰ در کارآزمایی‌های بالینی فاز یک گوناگونی مورد بررسی قرار گرفته است. آنالوگ سینتادوتین، 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 مطالعهٔ فاز دو که طی آن با این آنالوگ روزانه برای پنج روز متوالی در هر سه هفته به بیماران با ملانومای متاستاتیک یا پیشرفتهٔ غیر قابل عمل داده شد، نشانگر ایمن و قابل تحمل بودن این دارو بوده است (۱).

از انگشت شمار ترکیبات ضد سرطان با منشاء نرم‌تنان دریایی که وارد فاز کارآزمایی‌های بالینی شده است یک دی پزی پپتید تحت عنوان کاهالائید F است. اکنون کارآزمایی فاز یک با تزریق درون وریدی یک ساعته این ترکیب در بیماران پیش درمان شده ملانومایی، تومورهای توپر، سرطان کلورکتال و کارسینوم هپا توسلولر 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 برجستهٔ 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 خلیج‌فارس، بتوان سهم چشم‌گیری از صنعت رو به رشد دارویی با منشاء دریایی، برای کشور عزیزمان به‌دست آوریم.

## References:

1.Nabipour I. Marine Medicine. Ist 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

[ Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-06-13 ]

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 cyclophosphamidum (CTX) activities by abalone polysaccharide] Zhong Yao Cai 1999;22(4):198-200.
17.Xu D, Wang B, Xu S, et al. [Effects of abalong 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 PKCzeta 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 turbostatins 1-4 from the Asian marine mollusk Turbo stenogyrus. 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.

[ Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2025-06-13 ]