

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

**Corso di Laurea
Scienze Biologiche**

**“Dal mare alla medicina: alghe come terapia del futuro”
“From the sea to medicine: algae as the therapy of the future”**

Tesi di Laurea di:

Chiara Giaccaglini

Docente Referente

**Chiar.mo Prof.
Stefano Accoroni**

Sessione Autunnale (Dicembre 2024)

Anno Accademico 2023/2024



INTRODUZIONE

Con l'aumento dell'interesse dei consumatori per l'uso di prodotti naturali in ambito farmaceutico e medico, le alghe stanno emergendo come una risorsa promettente.

Esse sono caratterizzate dalla presenza di numerosi composti bioattivi che presentano potenziali applicazioni nell'industria farmaceutica, tra cui **acidi grassi, ficobiliproteine, polisaccaridi, composti fenolici, carotenoidi** e altro ancora.

Le alghe sono un gruppo ampio e diversificato di organismi procarioti ed eucarioti. Crescono rapidamente, hanno una struttura semplice e forte adattabilità ambientale.

In particolare le macroalghe si sono rivelate un gruppo importante in ambito biomedico e farmaceutico.

Le possiamo dividere in:

- ❖ Alghe **brune**
- ❖ Alghe **rosse**
- ❖ Alghe **verdi**

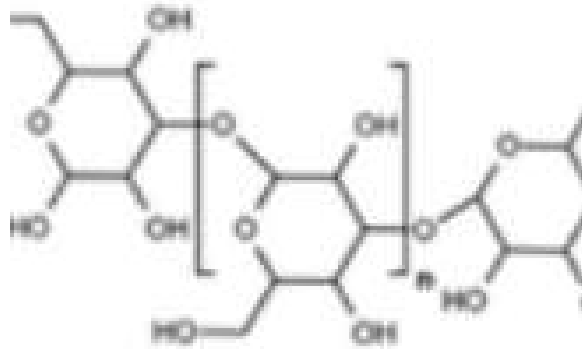
Attualmente, le ricerche sulle applicazioni farmacologiche delle alghe si concentrano principalmente su:

- ❖ **Anti-cancro**
- ❖ **Antibatterici**
- ❖ **Antivirali**
- ❖ **Anti-ipertensivi**
- ❖ **Anti-iperglicemici**

Pharmaceutical application	Representative metabolites	Representative algae species
Anti-cancer	Polysaccharides Penichryfurans A	<i>Sargassum fusiforme</i> <i>Dictyota dichotoma</i> <i>Penicillium chrysogenum</i> inhabited <i>Grateloupia turuturu</i> (Rhodophyta)
Anti-bacterial	Chlorellin Fatty acids Terpenes Polysaccharides	<i>Chlorella vulgaris</i> <i>Sargassum fusiforme</i> <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>
Anti-viral	Sulfated polymannuroguluronate Diterpenes Polysaccharides Lectins	<i>Saccharina japonica</i> (Phaeophyceae) <i>Sargassum fusiforme</i> <i>Dictyota pfaffii</i> (formerly <i>Dictyota friabilis</i>) (Phaeophyceae) <i>Dictyota menstrualis</i> <i>Grateloupia chiangii</i>
Anti-hypertensive Anti-hyperglycemic	Phlorotannins Polysaccharides	<i>Ecklonia cava</i> <i>Sargassum fusiforme</i> <i>Sargassum pallidum</i>
Anti-inflammatory Anti-obesity Anti-aging	Fucoxanthin Fucoxanthin Polysaccharides Carotenoids Phenolics Fatty acids	<i>Alsidium corallinum</i> <i>Ascophyllum nodosum</i> <i>Sargassum fusiforme</i> <i>Scenedesmus rubescens</i> (Chlorophyta)
Anti-coagulant	Sulphated fucoidan Phycocyanin	<i>Fucus vesiculosus</i> <i>Ascophyllum nodosum</i> <i>Arthrospira platensis</i> (Cyanobacteria)

Nella tabella vediamo i componenti bioattivi trovati nelle varie micro e macroalghe e la loro applicazione farmaceutica

ALGA *SARGASSUM*



Fucoidan

Sargassum fusiforme è una macroalga appartenente alla classe Phaeophyceae dell'ordine Fucales tipicamente distribuita lungo le aree costiere di Cina, Corea e Giappone.

La sua richiesta sul mercato è molto alta proprio grazie all'alto potenziale dei suoi metaboliti in molteplici applicazioni farmaceutiche e mediche.

Polisaccaridi di *S. fusiforme*:

- ❖ **Acido alginico** → 32,18%.
- ❖ **Fucoidano** → 2,40% , è il composto attivo farmacologicamente più significativo.
- ❖ **Laminarina** → 0,54%.

La bioattività dipende soprattutto dalla loro conformazione chimica e molecolare, poiché in soluzione si presentano in diverse conformazioni, tra cui eliche singole, doppie o triple.



APPLICAZIONI IN AMBITO MEDICO

ANTI-CANCRO

Lo stress ossidativo e le specie reattive dell'ossigeno (ROS), sono stati collegati a diverse malattie croniche umane, compresi alcuni tipi di cancro.

Il cancro in generale coinvolge uno squilibrio tra la divisione cellulare e la morte cellulare, in cui le cellule che dovrebbero morire non ricevono i segnali di morte (apoptosi).

Alcuni studi hanno dimostrato come i **polisaccaridi di *S. fusiforme*** potrebbero:

- ❖ migliorare la regolazione immunitaria dell'organismo
- ❖ indurre apoptosi delle cellule tumorali
- ❖ promuovere espressione dei geni soppressori dei tumori
- ❖ inibire angiogenesi tumorale

Number of dead cells	Number of viable cells	Extract concentration ($\mu\text{g/mL}$)
1.3×10^5	9.6×10^5	0
1.4×10^5	8.5×10^5	100
1.4×10^5	8.4×10^5	200
2×10^5	7×10^5	300
1.9×10^5	5.7×10^5	400
2×10^5	4×10^5	500

Risultati del test di vitalità per la linea cellulare Daudi dopo il trattamento con estratto di alga.

ANTIANGIOGENICO



L'angiogenesi in generale è la crescita dei vasi sanguigni a partire da vasi preesistenti, questa è strettamente correlata alle patologie oncogeniche; la sua soppressione potrebbe avere notevole potenziale terapeutico.

VEGF-A (fattore angiogenico cancro polmonare) → inibito da **FP08S2**, frazione di ***fucoidano solfato***.

Quest'ultimo potrebbe essere il composto preminente che inibisce la crescita delle cellule tumorali polmonari.

PROTEZIONE UV



La pelle è l'organo più grande ed esposto alle radiazioni UV, quindi è anche il più adeguato per lo studio degli effetti a lungo termine dell'invecchiamento e dei danni causati dai raggi UV.

Sargassum fusiforme:

- ❖ **riduce la perdita di acqua** attraverso la pelle e protegge struttura cutanea e organi immunitari
- ❖ **allevia lo stress ossidativo** indotto dai raggi UV-B
- ❖ **sopprime la degradazione del collagene** cutaneo e la formazione di rughe

Questo potrebbe far pensare ad un uso ottimale dell'alga in ambito cosmetico e in terapia estetica.

OMEOSTASI INTESTINALE

SFPS (polisaccaridi di *S. fusiforme*) hanno anche un ruolo chiave nel mantenimento dell'**omeostasi** (sistema immunitario intestinale e microbiota intestinale che interagiscono fra loro) rispetto al sistema intestinale.

Tramite la sua capacità di **modificare la flora microbica intestinale**, può portare a diversi benefici in relazione alle malattie associate a sindromi metaboliche intestinali quali:

- ❖ Resistenza all'insulina
- ❖ Ipertensione
- ❖ Iperlipidemia
- ❖ Diabete di tipo 2
- ❖ Malattie cardiovascolari associate

EFFETTI NEUROPROTETTIVI

In uno studio condotto su topi, la somministrazione di **fucosterolo** ha incrementato i livelli di **dopamina e norepinefrina nel cervello**, dimostrando come questo possa essere un'opzione terapeutica per trattare la depressione legata all'*epilessia*.

In generale il *fucosterolo* può trattare i disturbi neurodegenerativi.

ATTIVITÀ ANTIVIRALE

Il **trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)** di tipo 1 rappresenta una grande sfida a livello terapeutico, sia per quanto riguarda gli alti costi, sia per quanto riguarda complicanze del trattamento, tossicità dei farmaci e resistenza.

Si è scoperto che un estratto di ***S. fusiforme*** previene la replicazione dell'HIV durante un evento post-ingresso nel ciclo vitale del virus, cioè quando si diffonde l'infezione al sistema nervoso.

ATTIVITÀ ANTIBATTERICA

Le alghe marine producono inoltre componenti bioattivi in grado di **inibire la crescita di una grande varietà di batteri gram positivi e gram negativi**, inclusi patogeni.

Possono essere così utilizzati come antibiotici, antivirali, rimedi per tosse, ipertensione e diarrea.

PROGRESSI NELLE APPLICAZIONI

Prima di riuscire a sviluppare un farmaco derivato da alghe, i ricercatori devono seguire un *iter* particolare di valutazione:

STUDI *IN VITRO* : esperimenti che vengono condotti al di fuori di un organismo vivente, di solito in laboratorio, per osservare fenomeni in ambiente controllato. In questo ambito sono stati studiati:

- **Attività antitumorale dei componenti bioattivi delle alghe**
- **Medicina rigenerativa, produzione di impalcature artificiali ossee** → costruito di chetosan alginato + fucoidano.

STUDI CLINICI: dopo che un farmaco ha superato i trial preclinici su animali, può essere testato per trial umani tramite un'applicazione clinica dell'agenzia del farmaco.

- ***Spirulina* → effetti anti-ossidanti e anti-infiammatori nel trattamento di pazienti affetti da BPCO; capacità di resistenza a fatica fisica e mentale.**
- ***Chlorella vulgaris* → terapia adiuvante per pazienti con disturbo depressivo maggiore**

STUDI SU ANIMALI: fase fondamentale, permette di comprendere l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione del farmaco utilizzando modelli animali, valutando anche possibili effetti collaterali.

- **Attività antitumorale di *S. fusiforme* su tumore nasofaringeo in topi**
- **Alleviamento sintomi del diabete in topi indotti da streptozotocina**
- **Terapia antinvecchiamento indotta dal fucoidano nel trattamento di AD**
- **Riduzione danni causati da esposizione ambientale a sostanze tossiche**

PROSPETTIVE

Le alghe potrebbero rappresentare una fonte promettente di nuovi composti che non sono stati ancora pienamente esplorati, con un grande potenziale per l'uso come farmaci e integratori alimentari.

OSTACOLI	POSSIBILI SOLUZIONI
Alto costo di produzione dei prodotti biologici.	Promuovere lo sviluppo di nuove tecnologie e attrezzature per risolvere problemi legati alla coltivazione di alghe, raccolta, estrazione e purificazione dei composti attivi . I prodotti di scarto dovrebbero essere riciclati, comprese acque reflue e gas di scarico.
Possibile contaminazione da metalli pesanti ed effetti collaterali dei principi farmaceutici presenti nelle alghe.	Proseguire nella promozione e ampliamento degli studi animali e clinici per verificare e confermare i risultati ottenuti negli studi <i>in vitro</i> .
Necessità di condurre ricerche approfondite per trovare biomolecole con alta bioattività.	Sviluppi tecnologici nella ricerca interdisciplinare della biologia delle alghe e di altre discipline.



CONCLUSIONI

- Le alghe suscitano un notevole interesse in ambito farmacologico e medico grazie all'utilizzo dei loro componenti bioattivi
- In particolare, studi su *Sargassum* hanno dimostrato numerosi effetti benefici di questa macroalga su diversi aspetti medici: anti-cancro, anti-angiogenesi, protezione dai raggi UV, mantenimento omeostasi intestinale, effetti neuroprotettivi, attività antivirale, attività antibatterica.
- Prima di portare allo sviluppo di un farmaco a base di alghe, c'è bisogno di un *iter* di ricerca prestabilito
- Per una prospettiva futura di sostituzione della maggior parte dei farmaci con farmaci a componenti algali c'è bisogno del superamento di alcuni ostacoli, soprattutto legati al costo di ricerca e coltivazione delle stesse.

Bibliografia

- ❖ Dai N, Wang Q, Xu B, Chen H, (2022) Remarkable Natural Biological Resource of Algae for Medical Applications. *Front. Mar. Sci.* 9:912924.
- ❖ Liu J, Luthuli S, Yang Y, Cheng Y, Zhang Y, Wu M, Choi J, Tong H (2020) Therapeutic and nutraceutical potentials of a brown seaweed *Sargassum fusiforme*. *Food Sci Nutr.* 8: 5195–5205.
- ❖ Zandi K, Ahmadzadeh S, Tajbakhsh S, Rastian Z, Yousefi F, Farshadpour F, Sartavi K (2010) Anticancer activity of *Sargassum oligocystum* water extract against human cancer cell lines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*14(8):669-73.