

Le alghe marine come risorse naturali

Alimenti funzionali e medicina tradizionale in Giappone

Il Giappone ha una lunga tradizione nell'uso alimentare e curativo delle alghe che crescono lungo le sue coste. In Italia nomi come Nori o Wakame erano conosciuti da chi mangiava macrobiotico e oggi dagli assidui frequentatori di sushi-bar. In questo articolo di un ricercatore giapponese, una panoramica sulle proprietà di queste alghe, ricche di importanti sostanze nutrizionali e salutistiche.



Porphyra, alga Nori



te. Nello specifico le alghe marine sono particolarmente benefiche, in quanto rappresentano una ricca fonte di nutrienti, specialmente minerali (Mišurcová, 2011) e fibre. I minerali sono elementi nutrizionali importanti necessari per l'omeostasi, le reazioni enzimatiche e la formazione dei tessuti nel corpo. Alcuni esempi sono la ferritina, che migliora l'anemia ipoferrica, lo iodio, che regola la produzione degli ormoni della crescita e il calcio e il magnesio, che stimolano la formazione ossea. Le alghe contengono anche numerosi tipi di fibre, come agarosio, alginato, fucosio, fucoidano, carragenina, porfirano e ramnano. Tuttavia, questi specifici nutrienti e gli effetti benefici a essi associati variano a seconda del gruppo tassonomico delle alghe (Kim, 2011).

Alcuni studi *in vivo* su modelli animali hanno riportato come certe fibre idrosolubili abbassino i livelli sierici sia del colesterolo sia dei trigliceridi. I polisaccaridi da alghe d'altro canto hanno mostrato attività antitumorali (Noda, 1989) e un'azione preventiva dell'aterosclerosi (Amano, 2005). Tuttavia le alghe marine non forniscono solo minerali e fibre alimentari, ma producono anche altre sostanze naturali che si sono dimostrate efficaci nella prevenzione di malattie legate allo stile di vita. Le ricerche hanno rivelato che le alghe possiedono la capacità di prevenire disturbi come l'obesità, il diabete, le malattie infiammatorie e l'osteoporosi, che descriveremo più avanti nel dettaglio. In questo articolo verranno appunto presentati i progressi recenti della ricerca accademica circa gli effetti delle alghe marine sulla salute.

* Tomoyuki Koyama

Introduzione

Il Giappone, uno Stato isola, è stato storicamente definito dagli oceani che lo circondano. Tra le altre cose, l'oceano è una fonte molto importante di prodotti marini che per secoli hanno nutrito il popolo giapponese. Negli oceani che circondano il paese si raccol-

gono molte varietà di alghe, usate da lungo tempo come condimento, additivi alimentari e veri e propri cibi nell'alimentazione giapponese. In particolare, cibarsi di alghe è una delle tradizioni alimentari più peculiari del paese, che vanta una vasta gamma di alghe lungo le proprie coste. Al di là degli usi nutrizionali tradizionali, le alghe hanno recentemente sollevato l'attenzione mondiale come alimenti salutistici grazie ai numerosi ingredienti benefici che contengono, oltre al loro basso tenore calorico. I nutrimenti che traiamo dai pasti quotidiani formano il nostro corpo e mantengono il fisico in salu-

1. Effetti anti-obesità

L'obesità è una condizione anormale che comporta l'accumulo eccessivo di trigliceridi (TG) nel tessuto adiposo. Studi recenti dimostrano come gli adipociti nei pazienti obesi rilascino grandi quantità di citochine per promuovere l'infiammazione e deteriorare il metabolismo dei nutrienti nel corpo. Inoltre, la sindrome metabolica porta allo sviluppo delle malattie aterosclerotiche, la cui mortalità è molto elevata, quando i sintomi peggiorano (Matsuzawa, 2006). Di conseguenza, è importante prevenire o rallentare

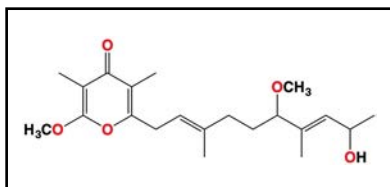


Figura 1-1 Struttura di yoshinone A



Figura 1-2 I cianobatteri marini *Leptolyngbya* sp. sono raccolti in acque poco profonde a Ishigaki Is., Okinawa, in Giappone.

l'esordio dell'obesità. Nel mercato degli alimenti funzionali per la prevenzione dell'obesità esistono principalmente due gruppi di prodotti. Il primo gruppo inibisce l'assorbimento di TG come fonte di energia nel cibo nell'intestino tenue. Il secondo gruppo inibisce l'accumulo di TG o accelera il consumo di TG nell'adipocita. Sostanze attive che possiedono tali effetti sono state trovate in molti tipi di alghe, come vedremo di seguito. Cianobatteri *Leptolyngbya* sp.

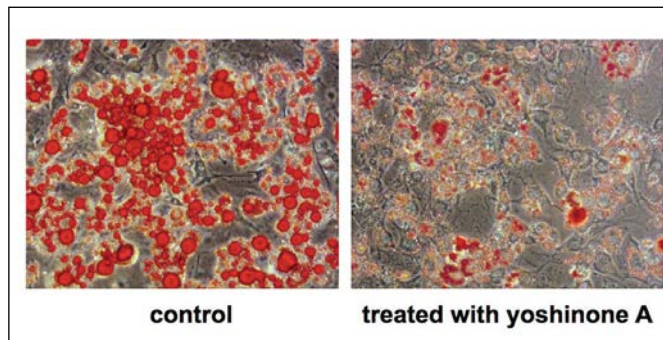


Figura 1-3 L'accumulo di trigliceridi (parte colorata in rosso) in cellule 3T3-L1 coltivate senza (controllo: sezione sinistra) e con yoshinone A (100 nM; sezione destra). I trigliceridi negli adipociti sono stati macchiati con soluzione oil red O.

I cianobatteri marini sono noti per essere importanti produttori di vari composti bioattivi con attività farmacologica e tossicologica (Nağarajan, 2012). Il γ pironone marino yoshinone A (Fig.1-1) è stato identificato come principale componente attivo nell'estratto dei cianobatteri marini *Leptolyngbya* sp. (Fig.1-2), raccolti nelle isole di Ishigaki e Okinawa, in Giappone (Inuzuka, 2014). Lo yoshinone A ha mostrato un'attività inibitoria sulla murina coltivata (cellule 3T3-L1) a una concentrazione superiore ai 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ senza citotossicità. Si suppone che i γ pironi marini possano essere potenziali candidati come nuovi composti per il trattamento dell'obesità e delle malattie correlate (Kahn, 2006). Studi sui meccanismi che regolano gli adipociti contribuiranno alla prevenzione e al trattamento di queste malattie. Sono stati analizzati gli effetti inibitori dello yoshinone A sui TG accumulati negli adipociti 3T3-L1 maturi. Nelle Figura 1-3 sono mostrate immagini tipiche di TG negli adipociti macchiati con soluzione oil red O. I risultati hanno rivelato che lo yoshinone A mostrava ridotte attività di TG negli adipociti 3T3-L1 maturi.

Gli effetti anti-obesità del composto legato allo yoshinone A, il kalkipirone, sono stati esaminati *in vivo* alimentando dei topi con una dieta a elevato tenore di grassi per sei settimane. Durante lo studio, topi maschi ddY (di 5 settimane)

sono stati alimentati con una dieta normale (ND), una a elevato tenore di grassi (HFD), e una HFD addizionata di kalkipirone a un dosaggio di 5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{giorno}$ (HFD+KAL). Il peso corporeo dei topi nei gruppi ND e HFD ha mostrato differenze notevoli, rispettivamente con valori di $39,5 \pm 0,2$ e $43,4 \pm 0,7$ g. Il gruppo HFD+KAL ($40,6 \pm 2,8$ g) ha mostrato una pronunciata inibizione dell'aumento del peso corporeo, ma senza differenze significative, a causa del numero limitato di campioni per l'esperimento. Il peso del tessuto adiposo, invece, veniva sensibilmente soppresso ($p < 0,05$) con il trattamento con kalkipirone: $0,93 \pm 0,23$ g nel gruppo HFD+KAL vs $1,62 \pm 0,15$ g nel gruppo HFD. I risultati suggeriscono che l'ingestione per via orale del γ -pironone è efficace nell'inibizione dell'aumento del peso del tessuto adiposo nei topi. Sulla base di questi risultati preliminari, veniva suggerito che lo yoshinone A esprime un effetto anti-obesità *in vivo* con somministrazione orale, e l'aumento della produzione di lattato sarà un fenomeno chiave nella riduzione dei TG accumulati negli adipociti (Koyama, 2016). Il lattato è uno dei principali prodotti finiti del metabolismo del glucosio del sistema glicolitico nel citosol ma, come sempre, il ciclo dell'acido citrico nei mitocondri inibisce la produzione di lattato tramite il consumo dei metaboliti del glucosio per produrre energia. I meccanismi

dettagliati dell'attività anti-obesità dei γ -pironi marini verranno chiariti da ulteriori ricerche su modelli animali.

Undaria pinnatifida

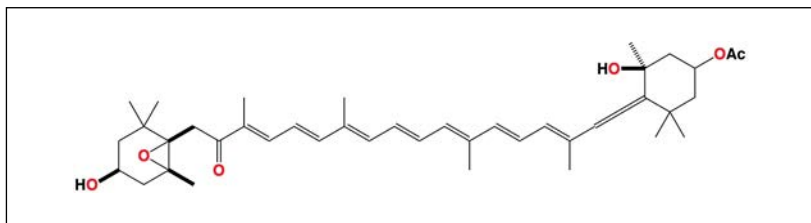


Figura 1-4 Struttura della fucoxantina

La fucoxantina (Fig. 1-4), un caratteristico carotenoide delle alghe brune, ha una struttura unica che comprende un insolito legame allenico e 5,6-mono eposside. *Undaria pinnatifida*, “Wakame” in giapponese, un'alga commestibile, è ricca di fucoxantina. La fucoxantina ha un effetto anti-obesità modificando l'espressione della proteina 1 (UCP1) disaccoppiante nel tessuto adiposo bianco (WAT) nei topi KKAY, modello animale di diabete di tipo 2 con obesità. Quando la fucoxantina viene somministrata oralmente ai topi, viene metabolizzata in fucoxantinolo (Sugawara, 2002). Si è riscontrato che la fucoxantina e il suo metabolita riducono l'espressione del recettore attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR) γ nei preadipociti 3T3-L1, che a sua volta inibisce la differenziazione negli adipociti maturi (Maeda,

2006), suggerendo che la fucoxantina inibisce la maturazione degli adipociti e stimola l'espressione dell'UCP1 nei WAT. Inoltre, una frazione lipidica dell'alga Wakame ricca di fucoxantina (WLs) ha



dimostrato di avere effetti anti-obesità e antidiabetici sull'obesità indotta da HFD nei topi (Maeda, 2009). L'espressione aumentata della proteina-1 chemoattraente dei monociti (MCP-1) mRNA nei topi HF si è normalizzata dopo l'ingestione di WL con dieta HFD.

Gran parte del kombu è concentrato nell'area costiera di Hokkaido. Quest'alga è presente anche nella regione di Tohoku (Prefetture di Aomori, Iwate e Miyagi).

Saccharina japonica (Laminaria japonica)

Questa alga bruna *Saccharina japonica*, “Kombu”, è uno degli alimenti più diffusi nella dieta dei giapponesi. Dopo essere stata rac-



Makombu essiccato. Makombu è un tipo di alga kombu raccolto soprattutto nella zona costiera di Hakodate, nell'isola di Hokkaido. È caratterizzato da foglie larghe e spesse ed è particolarmente ricercato

Foto di H. Toyama

Figura 1-5 Gli effetti dell'alga kombu non affettata (NSK) e del Tororo-kombu (TK) sui livelli di trigliceridi nel sangue (TG) in ratti carichi di TG. Il valore AUC è l'indicatore dei TG totali assorbiti nel sangue per 8 ore. I valori indicati sono le medie \pm SD (n=3). ***, $p < 0.005$ vs controllo.

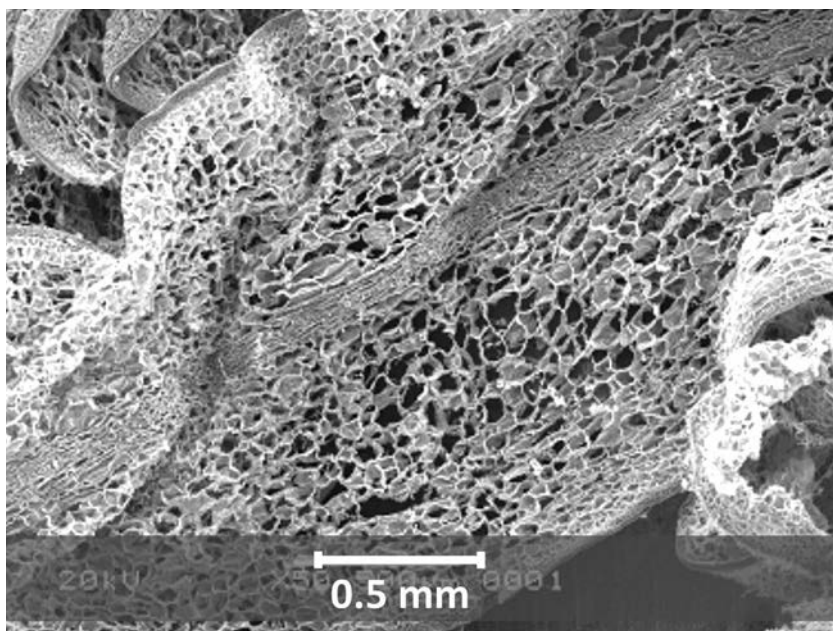
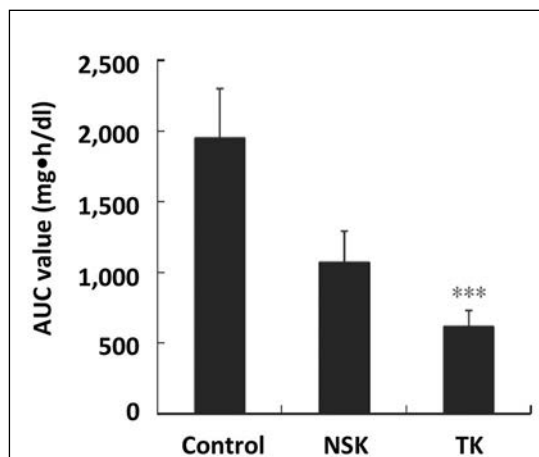


Figura 1-6 Struttura microscopica della superficie affettata dell'alga Tororo-kombu.

colta in mare ed essiccata al sole, l'alga viene lavorata come una sorta di cibo in scatola. Per cucinarla, viene prima immersa nell'acqua e poi si aggiungono vari condimenti, in modo da rendere il suo sapore più gradevole. Sono stati evidenziati gli effetti inibitori del Kombu sull'aumento post-prandiale di glucosio e TG nel siero (Shirosaki, 2011), i quali potrebbero anche essere influenzati dai metodi di lavorazione del prodotto.

Gli effetti anti-obesità del Kombu non affettato (NSK) e del Tororo-kombu (TK) sono stati analizzati in modelli animali. Il "Tororo-kombu" è un alimento tradizionale giapponese a base di alghe commestibili del tipo *Laminaria* sp., che si prepara tagliando le alghe in modo molto sottile. Si è scoperto che entrambi i tipi di Kombu riducono i livelli di TG nel siero dei ratti indotti dalla somministrazione di olio di mais e inibiscono l'aumento del peso corporeo nei topi obesi indotto da una dieta a elevato tenore di grassi (Miyata, 2009). Questi effetti del TK erano più incisivi di quelli del NSK. Inoltre, le attività inibitorie del TK contro la lipasi erano maggiori di quelle del NSK (Fig. 1-5). Un inibitore della lipasi dovrebbe evitare l'assorbimento dei TG e mostrare un effetto anti-obesità *in vivo*. Lo spessore di una fetta di prodotto TK è di circa 0,02 mm, più sottile delle dimensioni di una cellula tipica di Kombu (circa 0,05 mm) (Fig. 1-6). Il processo di affettatura di prodotti TK contribuirebbe al rilascio dei componenti delle cellule. Di conseguenza, si ritiene che il Tororo-kombu prevenga l'obesità indotta da una dieta a elevato tenore di grassi.

2. Effetti antidiabetici

Il diabete è una malattia metabolica legata allo stile di vita che accompagna una diminuzione o compromissione della secrezione dell'insulina. L'insulina è un ormo-



Il "Tororo-kombu" è un alimento tradizionale giapponese a base di alghe commestibili del tipo *Laminaria* sp.

ne prodotto esclusivamente per abbassare i livelli elevati di glucosio nel sangue, promuovendo l'assorbimento del glucosio dal flusso sanguigno alle cellule del corpo. Un'iperglicemia costante, la caratteristica comune del diabete, può portare a varie complicanze, tra cui retinopatia diabetica, nefropatia e neuropatia. Di conseguenza, il diabete non solo compromette la qualità della vita, ma mette anche a rischio la vita stessa. La stabilizzazione del glucosio sanguigno è importante per i pazienti diabetici, poiché in questo modo si preven-gono l'iperglicemia e le complicazioni associate al diabete (Heacock, 2005). I farmaci sono utili per la prevenzione e il trattamento del diabete e notoriamente riducono l'iperglicemia post-prandiale, primariamente inibendo gli enzimi coinvolti nella digestione dei carboidrati e/o ritardando l'assorbimento del glucosio nell'intestino tenue, controllando così il livello di glucosio nel sangue. Per prevenire il diabete e per il controllo pre-critico del livello di glucosio nel sangue, sono stati recentemente vagliate e sviluppate sostanze da fonti naturali che mostrano attività anti-iperglicemica, tra cui le alghe marine (Shirosaki, 2012).

Monostroma nitidum

In Giappone diversi tipi di alghe vengono usate come "Tukudani", un tradizionale alimento giapponese cotto nella salsa di soia e inscatolato o usato come condimento secco. L'alga verde *Monostroma nitidum* (Fig. 2-1), comunemente reperibile nelle acque poco profonde, è uno degli ingredienti principali di questo cibo. Gli effetti inibitori delle alghe verdi sulla risposta glicemica post-prandiale sono stati investigati in modelli sperimentali animali. Una polvere di *M. nitidum* (0,2 g/kg peso corporeo) ingerita con una soluzione di carboidrati ha mostrato effetti inibi-



tori sull'elevazione post-prandiale dei livelli di glucosio nel sangue dei ratti. In ulteriori esperimenti usando estratti preparati dalla polvere, la parte idrosolubile ha mostrato attività inibitoria. Risultati simili sono anche stati riscontrati in un trial umano usando la polvere di *M. nitidum* su volontari sani (Kamimura, 2010). Dunque, *M. nitidum* sembra essere un buon candidato per la prevenzione del diabete. Il meccanismo non è ancora abbastanza chiaro, ma i risultati indicano nettamente che il solfato di ramnano contribuisce agli effetti inibitori della risposta glicemica.

Pyropia sp. (Porphyra sp.)

In Giappone, uno specifico tipo di alga rossa "Nori" viene consumata da lungo tempo quotidianamente come alimento, ed è frequentemente utilizzata per preparare i sushi roll e le polpette di riso. Oggi, quasi tutte le alghe Nori sono prodotte e coltivate secondo tecniche tradizionali, e le specie prevalenti sono *Pyropia yezoensis* e *Pyropia tenera*. Alcune specie del genere *Porphyra* sono state cambiate tassonomicamente nel nuovo genere *Pyropia* nel 2011. Recentemente, alcuni Autori hanno riportato che l'alga Nori mostra effetti antidiabetici in esperimenti su modelli ani-

mali e volontari umani come sotto descritto.

La frazione estratta in etanolo al 75% da *P. yezoensis* ha dimostrato un effetto inibitore sulla lipolisi negli adipociti coltivati. L'effetto può essere visto come un indicatore dell'attività insulinica. Il componente attivo è stato stimato inferiore a 1.000 di peso molecolare sulla base di una tecnica a ultrafiltrazione. I componenti hanno mostrato effetti inibitori sull'aumento post-prandiale del livello di glucosio nel sangue dei ratti che avevano ingerito glucosio. I ricercatori hanno concluso che l'alga Nori contiene componenti simili all'insulina, accettabili anche per applicazione orale (Tomoyori, 2009).

Gli effetti dell'alga Nori (3 g) sulla risposta glicemica post-prandiale all'assunzione di pane bianco sono stati studiati in dodici volontari sani di sesso femminile dell'età di $22,08 \pm 1,44$ anni. Nel gruppo che ha assunto pane bianco + Nori l'indice glicemico (IG) è sceso del 68% rispetto all'IG del gruppo che ha assunto solo pane bianco. Esperimenti *in vitro* hanno mostrato gli effetti inibitori sull'idrolisi dell'amido negli estratti di Nori. Questi risultati hanno rivelato che l'alga Nori potrà essere considerata un valido aiuto alimentare per controllare l'IG degli altri cibi (Goñi, 2000).

Figura 2-1
Alghe verdi
intorno a
Itsukushima,
al Santuario
Shinto nella
Prefettura di
Hiroshima



Ph.: T. Koyama



Ph.: T. Koyama

Figura 3-2 *Dictyopteris undulata*, in differenti orari della giornata. A sinistra di giorno; a destra di notte.

3. Effetti antinfiammatori

L'infiammazione è uno dei sistemi di reazione di difesa biologica più importanti che il nostro corpo utilizza per mantenere e regolare l'omeostasi. Tuttavia, quando reazioni infiammatorie eccessive si verificano localmente, possono scatenare malattie, danneggiando il tessuto corporeo. In condizioni normali, i sistemi sono controllati, ma un degrado della salute e una concomitante scorretta nutrizione può aggravare l'infiammazione. Alcune alghe hanno una funzione di regolazione della risposta infiammatoria, mentre si è scoperto che altre contengono composti che possono prevenire o mitigare le malattie infiammatorie, come i disturbi auto infiam-

matori, le allergie al polline e le coliti ulcerose.

Dictyopteris undulata

Durante le ricerche di screening di cibi funzionali, lo zonarolo (Fig. 3-1), un idrochinone sesquiterpenico marino, è stato isolato dall'alga bruna *Dictyopteris undulata* (Fig. 3-2) e classificato come composto antinfiammatorio, in quanto in grado di eliminare l'edema indotto nei topi. Per chiarire le funzioni *in vivo* dello zonarolo, sono stati investigati gli effetti far-

macologici della somministrazione dello zonarolo sulle infiammazioni indotte da sodio solfato destrano (DSS) in un modello di topi con colite ulcerosa (CU) (Yamada, 2014). La CU è riconosciuta come malattia incurabile che necessita di un periodo prolungato di trattamento dal Ministero della Salute e del Lavoro giapponese.

Nello studio, topi maschi ICR hanno ricevuto DSS al 2% nell'acqua di abbeverata per 14 giorni. Nel contempo, acido-5-aminosalicilico (5-ASA) a una dose di 50 mg/

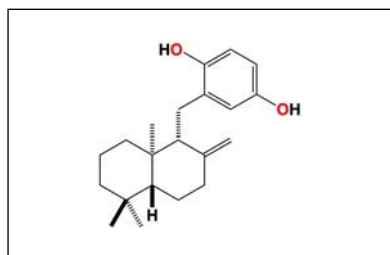


Figura 3-1
Struttura
dello
zonarolo

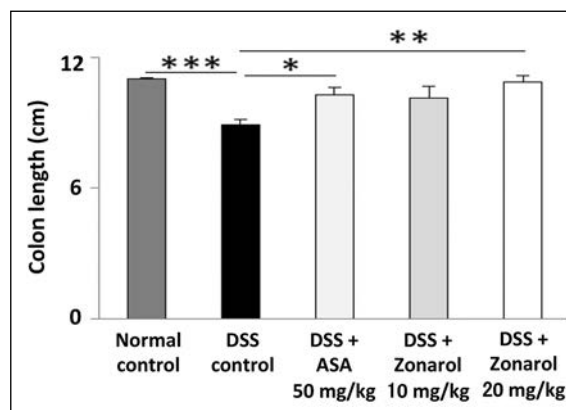


Figura 3-3 Effetto dello zonarolo isolato dalla *D. undulata* sulla lunghezza del colon in modelli di topi con colite ulcerosa DSS indotta. I valori sono le medie \pm SE (n=6). *, P<0.05, **, P<0.01, ***, P<0.005 vs DSS controllo.

kg (controllo positivo) e zonarolo a dosi di 10 e 20 mg/kg, venivano somministrati oralmente una volta al giorno. Gli animali trattati con DSS hanno sviluppato sintomi simili a quelli della CU umana, come forte diarrea con presenza di sangue, valutati dall'indice di attività della malattia (DAI). Il trattamento con 20 mg/kg di zonarolo, oltre che 5-ASA, abbattava sensibilmente il punteggio DAI, e ha anche portato a un miglioramento della lunghezza del colon (Fig. 3-3). Il trattamento con zonarolo ha ridotto sensibilmente l'espressione delle molecole di segnalazione proinfiammatorie, e ha prevenuto l'apoptosi delle cellule epiteliali intestinali.

L'idrochinone marino isolato da *D. undulata* protegge contro la CU sperimentale tramite l'inibizione dell'infiammazione e dell'apoptosi, molto simile alla sulfasalazina, un noto profarmaco che rilascia 5-ASA. La somministrazione orale dello zonarolo potrebbe offrire un miglior trattamento per le malat-

tie infiammatorie intestinali (IBDs) rispetto al 5-ASA, o potrebbe essere utile come strategia terapeutica alternativa/aggiuntiva contro la CU, senza alcuna prova di effetti collaterali.

Eisenia arborea

L'alga bruna *Eisenia arborea*, chiamata "Sagame" in giapponese, si trova nelle regioni centrali lungo la costa pacifica del Giappone (Fig. 3-4). In morfologia, è simile a *Eisenia bicyclis*, chiamata "Arame" in giapponese, diffusa ampiamente in tutto il Giappone. Negli esperimenti di screening impiegando cellule coltivate, l'estratto di *E. arborea* ha soppresso sensibilmente il rilascio di istamina (Sugiura, 2006).

Nell'esperimento di alimentazione in modelli di ratti allergici sensibili all'immunoglobulina E (IgE), i livelli di IgE e istamina nel siero sono stati soppressi nei ratti cui veniva somministrata una dieta arricchita di polvere di *E. arborea* essiccata per 42 giorni. I 6 com-

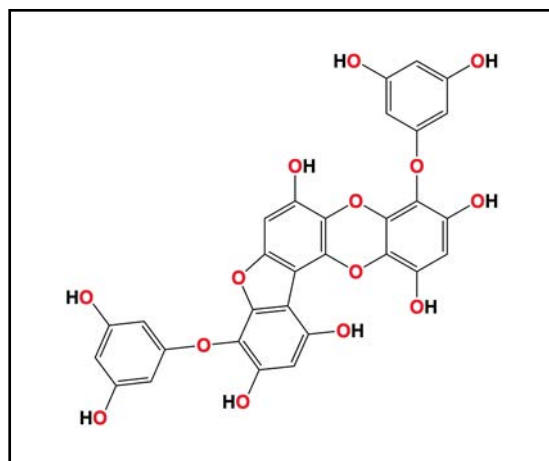


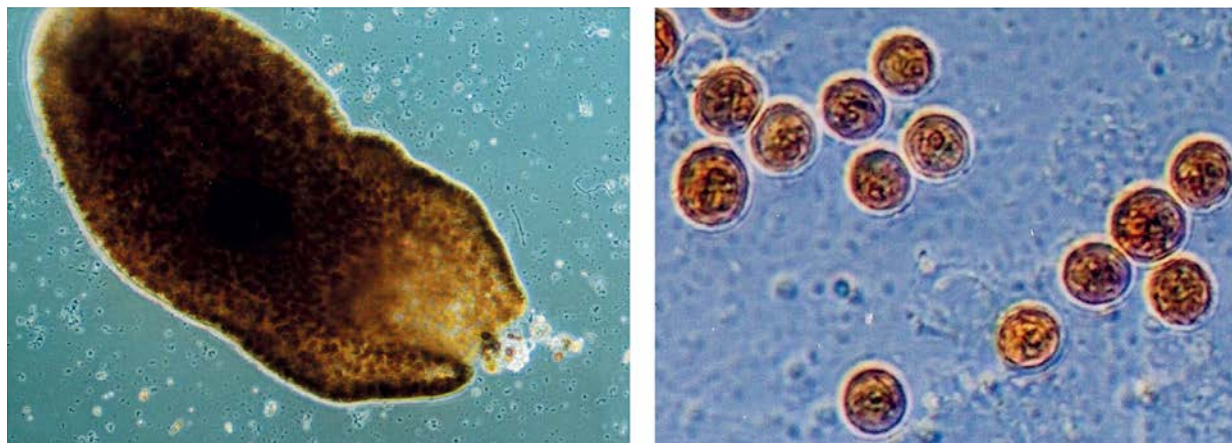
Figura 3-5 Struttura di florofucuroeckol B

posti attivi sono stati identificati come florotannini, polifenoli comunemente trovati nelle alghe brune, dopo un procedimento guidato di purificazione con attività inibitoria del rilascio di istamina *in vitro*. Uno di essi è il nuovo florotannino, florofucuroeckol-B (Fig. 3-5). Il meccanismo degli effetti anti-allergici è stato stimato con l'analisi dell'effetto su citochine e immunoglobuline e si è evi-



Figura 3-4 L'alga bruna *Eisenia arborea* nella Prefettura Mie in Giappone.

Figura 4-1 La specie marina di platelminta acoele *Amphiscolops raccolta* nell'isola di Okinawa (sezione sinistra) e la specie coltivata di dinoflagellata *Symbiodinium* (sezione destra)



denziato un effetto inibitorio sul rilascio dell'istamina e un effetto regolatore sull'equilibrio dei linfociti (Sugiura, 2008).

Di conseguenza, quest'alga sembra essere utile come alimento per alleviare i sintomi allergici come dermatiti atopiche, pollinosi, asma e rinite allergica. Quest'alga preziosa può essere un alimento funzionale per alleviare le allergie al polline.

4. Effetti anti-osteoporosi

Si stima che 200 milioni di persone nel mondo soffrano di osteoporosi, secondo un rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Cooper, 1999). L'osteoporosi è un disturbo invalidante caratterizzato da una diminuzione nella densità e nella resistenza ossea. Il metabolismo osseo è caratterizzato da due attività opposte: la formazione ossea e il riassorbimento osseo (Martin, 2002). La massa ossea dipende dall'equilibrio tra riassorbimento e formazione nella fase di rimodellamento. Il rimodella-

mento osseo è disturbato da una serie di condizioni patologiche che colpiscono lo scheletro, incluse osteoporosi postmenopausale e artrite reumatoide, in cui c'è un'alterazione locale e/o sistemica nei livelli di ormoni o citochine proinfiammatorie che notoriamente stimolano o inibiscono il riassorbimento osseo *in vitro* e *in vivo*. Gli osteoclasti sono cellule multinucleate che giocano un ruolo cruciale nel riassorbimento osseo. Lo squilibrio tra riassorbimento osseo e formazione ossea dà luogo all'osteoporosi. Attualmente l'osteoporosi viene trattata con farmaci prescritti a livello ospedaliero. Tuttavia, alcuni fattori nutrizionali potrebbero essere particolarmente importanti nella prevenzione dell'osteoporosi. Di conseguenza, le sostanze in grado di impedire la formazione di osteoclasti sono potenzialmente candidate allo svi-

luppo di farmaci o alimenti funzionali. Alcuni report indicano che composti unici o estratti da micro e macro alghe marine possono abbattere la differenziazione degli osteoclasti (Koyama, 2011).

Dinoflagellate *Symbiodinium* sp.

Le dinoflagellate sono ampiamente note per essere ricche fonti di metaboliti secondari biologicamente attivi e dalla struttura unica (Uemura, 2006). Alcune dinoflagellate si trovano sotto forma di zooxantelle simbiotiche in un'ampia gamma di invertebrati marini. Riescono a vivere in condizioni ambientali limitate nel corpo dell'animale che le ospita, ma alcune dinoflagellate possono essere coltivate in condizioni artificiali nell'acqua marina. Si possono trovare gli utili metaboliti delle dinoflagellate nel mezzo di coltura o assieme agli animali che le ospitano.

Le simbioimine, isolate dalle dinoflagellate di coltura *Symbiodinium* sp., hanno mostrato effetti soppressori sulla differenziazione osteoclastica. La micro alga simbiotica *Symbiodinium* sp., è stata coltivata in acqua marina artificiale. Il mezzo di coltivazione con EtOH all'80% per raccogliere i metaboliti (Fig 4-1). La simbioimina (Fig. 4-2), un metabolita anfotero imminio, è stato isolato

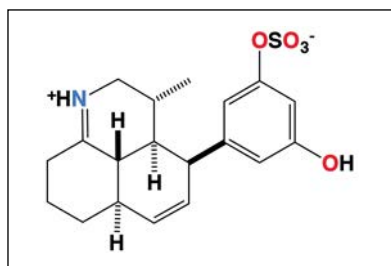


Figura 4-2 Struttura della simbioimina

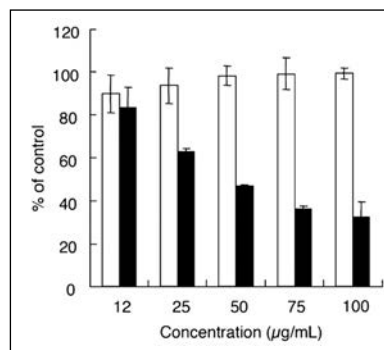


Figura 4-3 Gli effetti della simbioimina sulla formazione di cellule tipo osteoclaste (colonne piene) e la vitalità delle cellule (colonne aperte). I valori sono le medie \pm SD (n=3)



Figura 4-5 *Sargassum fusiforme*

dall'estratto. La simbioimina si è dimostrata un farmaco anti-assorbimento e antinfiammatorio (Kita, 2004). La sua abilità di inibire la differenziazione degli osteoclasti ($EC_{50} = 44 \mu M$) è stata dimostrata in cellule RAW264 (Fig. 4-3).

La norzoantamina, isolata dalla specie zoanthide coloniale *Zoanthus* sp., ha dimostrato un'attività anti-osteoporosi nei topi ovariectomizzati. Gli alcaloidi delle zoantamine sono una famiglia strutturalmente unica di prodotti naturali che hanno dimostrato attività biologiche anti-osteoporotiche, antibiotiche, antinfiammatorie e citotossiche. Sebbene isolate dai coralli morbidi dell'ordine Zoantharia, le dinoflagellate simbiotiche potrebbero giocare un ruolo importante nella loro biosintesi. La norzoantamina (Fig. 4-4) è stata isolata assieme ad alcuni analoghi da una specie di *Zoanthus* raccolta

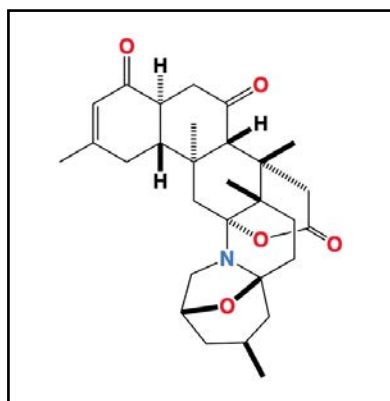


Figura 4-4 Struttura della norzoantamina

al largo della costa di Ayamaru nelle isole Amami in Giappone (Fukuzawa, 1995). Saranno necessari ulteriori studi per chiarire il meccanismo dell'azione anti-osteoporosi della norzoantamina.

Sargassum sp.

Il genere *Sargassum* include diversi tipi di alghe brune commestibili. Rispetto agli effetti sul metabolismo osseo, esistono alcuni report sugli estratti non lavorati delle alghe brune *S. horneri*, "Akamoku" in giapponese, e *S. fusiforme*, "Hijiki" in giapponese.

È stato investigato l'effetto dell'estratto idrosolubile delle alghe marine *Sargassum horneri* sul metabolismo osseo (Uchiyama, 2004). L'estratto di *S. horneri* ha mostrato le attività sul riassorbimento osseo degli osteoclasti e sulla formazione ossea degli osteoblasti *in vitro*. Negli esperimenti su modelli animali, l'estratto di *S. horneri* ha aiutato a prevenire la perdita ossea in ratti in cui era stato indotto il diabete con streptozotocina. Interessante è notare che questi due composti attivi nell'estratto di *S. horneri* erano ritenuti regolatori del metabolismo osseo per prevenire l'osteoporosi. Si aspetta che i composti attivi possano essere identificati nel prossimo futuro.

Un estratto di *Sargassum fusiforme* (Fig. 4-5) ha recentemente dimostrato di avere un'attività an-

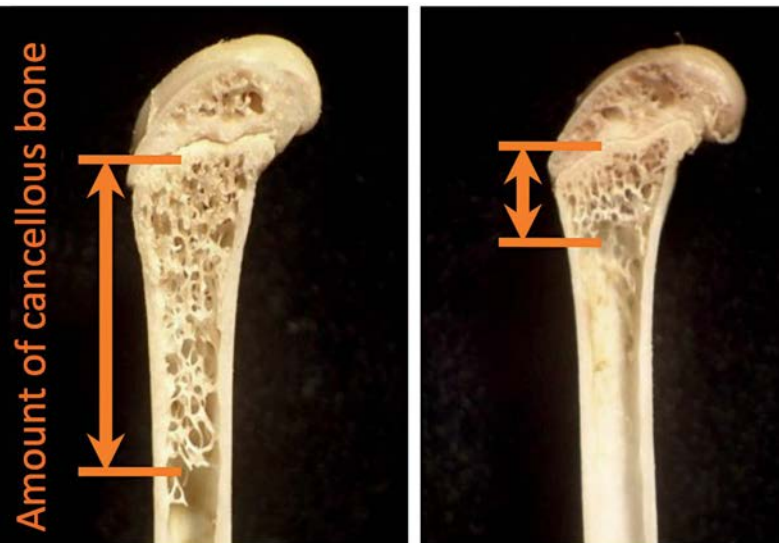


Figura 4-6 Morfologia femorale in topi normali (sezione sinistra) e ovariectomizzati (sezione destra). La quantità di osso poroso è un importante indicatore della forza dell'osso e della portata dell'osteoporosi

ti-osteoporosi. Quest'alga commestibile viene ben lavata in acqua bollente ed essiccata per poterla conservare nel tempo. Un estratto in metanolo è stato preparato dal materiale essiccato per la sperimentazione. L'estratto ha mostrato un effetto soppressivo contro la differenziazione degli osteoclasti e un effetto accelerativo sulla formazione degli osteoblasti nei differenti esperimenti *in vitro*. Inoltre ha mostrato attività anti-osteoporosi in topi ovariectomizzati regolando l'equilibrio tra riassorbimento osseo e formazione ossea. I topi ovariectomizzati trattati hanno perso velocemente massa ossea e forza entro poche settimane a causa della insufficiente produzione fisiologica di estrogeni (Fig. 4-6). D'altro canto, il trattamento orale dei topi con *S. fusiforme* a dosi di 500 mg/kg/giorno per quattro settimane ha portato a una ritenzione sensibilmente maggiore del peso femorale rispetto al gruppo di controllo. Per di più, questi effetti preventivi non sono stati accompagnati da un aumento del peso uterino, indicatore di un grave effetto collaterale del trattamento con 17β -estradiolo nel caso di trattamento ormonale. È stato suggerito che l'estratto in metanolo di *S. fusiforme* potesse regolare il turnover osseo influenzando sia osteoblasti che osteoclasti. Si pensa che i due effetti coinvolgano altri composti. Poiché questi effet-

ti sono stati associati all'estratto in metanolo, i componenti attivi si pensa possano essere molecole non-polari, dal basso peso molecolare. Questi estratti di *Sargassum* sono anche potenziali candidati per diventare alimenti funzionali o farmaci tradizionali per la prevenzione delle malattie ossee come l'osteoporosi post-menopausale.

Conclusioni

In Giappone le alghe sono uno degli alimenti più comuni, ma anche più importanti, dei pasti quotidiani. Nei supermercati se ne possono trovare un numero incredibile di varietà, per esempio di Nori, Kombu e Wakame. La varietà di questi prodotti dipende dagli ingredien-

ti e dal processo di preparazione. Molti prodotti a base di alghe vengono sottoposti a lavaggio, essiccazione, affettatura, cottura, bollitura, salatura e a una varietà di altri processi. Ciò permette ai consumatori di usare tipi diversi di alghe in qualsiasi tipo di cibo, dalle zuppe, ai piatti di riso, agli alimenti cucinati. Si possono anche utilizzare sotto forma di condimenti, tè e snack leggeri. L'ampia gamma di utilizzo è molto importante in quanto permette ai giapponesi non solo di apprezzarne il gusto ma anche i benefici per la salute. Di recente, sono stati prodotti molti alimenti funzionali realizzati a partire dalle alghe, sottolineandone i loro benefici e gli effetti effetti

salutistici.

Le alghe rimangono una risorsa marina abbondante, e si possono produrre sempre più anche al di fuori dell'ambiente marino, per esempio tramite vasche di incubazione. Nel futuro, ulteriori tipi di alghe saranno visti sempre più non solo come alimenti commestibili, ma come importanti e fondamentali elementi per il mantenimento della buona salute.

* TOKYO UNIVERSITY OF MARINE SCIENCE AND TECHNOLOGY
Laboratory of Food Chemistry and Functional Nutrition,
Graduate School of Marine Science and Technology

Sargassum fusiforme, "Hijiki" in giapponese. Un estratto di *Sargassum fusiforme* ha recentemente dimostrato di avere un'attività anti-osteoporosi.



Fot.: harum.koh (CC-BY-SA)

Bibliografia

- H. Amano, M. Kakinuma, D. A. Coury, H. Ohno, T. Hara
Effect of a seaweed mixture on serum lipid level and platelet aggregation in rats
Fisheries Science 71, 1160–1166, 2005.
- C. Cooper
Epidemiology of osteoporosis.
Osteoporos. Int. 9, 2–8 (1999).
- S. Fukuzawa, Y. Hayashi, D. Uemura, A. Nagatsu, K. Yamada, Y. Ijuin
The isolation and structures of five new alkaloids, norzoanthamine, oxyzoanthamine, norzoanthamine, cyclozoanthamine, and epinorzoanthamine.
Heteroeycl. Commun. 1, 207–214 (1995).
- I. Goñi, L. Valdivieso, A. Garcia-Alonso
Nori seaweed consumption modifies glycemic response in health volunteers.
Nutrition Research, 20(10), 1367–1375 (2000).
- P. M. Heacock, S. R. Hertzler, J. A. Williams, B. W. Wolf
Effects of a medical food containing an herbal alpha-glucosidase inhibitor on postprandial glycemia and insulinemia in healthy adults.
J. Am. Diet. Assoc., 105(1), 65–71 (2005).
- T. Inuzuka, K. Yamamoto, A. Iwasaki, O. Ohno, K. Suenaga, Y. Kawazoe, D. Uemura
An inhibitor of the adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells, yoshinone A, and its analogs, isolated from the marine cyanobacterium *Leptolyngbya* sp.
Tetrahedron Lett. 55, 6711–6714 (2014).
- S. E. Kahn, R. L. Hull, K. M. Utzschneider
Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes.
Nature 444, 840–846 (2006).
- Y. Kamimura, K. Hashiguchi, Y. Nagata, T. Saka, M. Yoshida, Y. Makino, H. Amano
Inhibitory effects of edible green algae on glycemic responses.
Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi 57(10), 441–445 (2010). (In Japanese)
- S-K. Kim, Y-X. Li
Medicinal Benefits of Sulfated Polysaccharides from Sea Vegetables.
In “*Marine Medicinal Foods Vol. I: Implications and Applications, Macro and Microalgae*” (ed. Se-Kwon Kim), Elsevier, 391–402, 2011. ISBN: 978-0-12-387669-0
- M. Kita, M. Kondo, T. Koyama, K. Yamada, T. Matsumoto, K-H. Lee, J-T. Woo, D. Uemura
Symbioimine exhibiting inhibitory effect of osteoclast differentiation, from the symbiotic marine dinoflagellate *Symbiodinium* sp.
J. Am. Chem. Soc. 126, 4794–4795 (2004)
- T. Koyama
Extracts of Marine Algae Show Inhibitory Activity Against Osteoclast Differentiation.
In “*Marine Medicinal Foods Vol. I: Implications and Applications, Macro and Microalgae*” (ed. Se-Kwon Kim), Elsevier, 443–454, 2011. ISBN: 978-0-12-387669-0
- T. Koyama, Y. Kawazoe, A. Iwasaki, O. Ohno, K. Suenaga, D. Uemura
Anti-obesity activities of the yoshinone A and the related marine γ -pyrone compounds.
The Journal of Antibiotics. 2016 [online publication 2 March 2016; doi: 10.1038/ja.2016.19]
- H. Maeda, M. Hosokawa, T. Sashima, N. Takahashi, T. Kawada, K. Miyashita
Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells.
Int. J. Mol. Med. 18, 47–52 (2006).
- H. Maeda, M. Hosokawa, T. Sashima, K. Murakami-Funayama, K. Miyashita
Anti-obesity and anti-diabetic effects of fucoxanthin on diet-induced obesity conditions in a murine model.
Mol. Med. Rep. 2, 897–902 (2009).
- R. B. Martin
Towards a unifying theory of bone remodeling.
Bone 26, 1–6 (2002).
- Y. Matsuzawa
The metabolic syndrome and adipocytokines.
FEBS Lett. 580, 2917–2921 (2006).
- L. Mišurcová, L. Machů, J. Orsavová
Seaweed Minerals as Nutraceuticals
In “*Marine Medicinal Foods Vol. I: Implications and Applications, Macro and Microalgae*” (ed. Se-Kwon Kim), Elsevier, 371–390, 2011. ISBN: 978-0-12-387669-0
- M. Miyata, T. Koyama, T. Kamitani, T. Toda, K. Yazawa
Anti-obesity effect on rodents of the traditional Japanese food, Tororo-kombu, shaved *Laminaria*.
Biosci. Biotech. Biochem. 73(10), 2326–2328, 2009. [Publish: 2009.10] [doi: 10.1271/bbb.90344].
- M. Nagarajan, V. Maruthanayagam, M. Sundararaman
A review of pharmacological and toxicological potentials of marine cyanobacterial metabolites.
J. Appl. Toxicol. 32, 153–185 (2012).
- H. Noda, H. Amano, K. Arashima
Antitumour Activity of Polysaccharides and Lipids from Marine Algae
Nippon Suisan Gakkaishi 55(7), 1265–1271 (1989)
- M. Shirosaki, T. Koyama
Laminaria japonica as a Food for the Prevention of Obesity and Diabetes.
In “*Marine Medicinal Foods Vol. I: Implications and Applications, Macro and Microalgae*” (ed. Se-Kwon Kim), Elsevier, 200–212, 2011. ISBN: 978-0-12-387669-0
- M. Shirosaki, T. Koyama
Antidiabetic Compounds from Marine Organisms and Their Properties.
In “*Marine Pharmacognosy: Trends and Applications*” (ed. Se-Kwon Kim), CRC Press, 7–20, 2012. ISBN: 978-1-43-989229-9.
- T. Sugawara, V. Baskaran, W. Tsuzuki, A. Nagao
Brown algae fucoxanthin is hydrolyzed to fucoxanthinol during absorption by Caco-2 human intestinal cells and mice.
J. Nutr. 132, 946–951 (2002).
- Y. Sugiyama, K. Matsuda, Y. Yamada, M. Nishikawa, K. Shioya, H. Katsuzaki, K. Imai, H. Amano
Isolation of a New Anti-Allergic Phlorotannin, Phlorofucofuroeckol-B, from an Edible Brown Alga, *Eisenia arborea*.
Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 70 (11), 2807–2811, 2006.
- Y. Sugiyama, K. Matsuda, T. Okamoto, M. Kakinuma, H. Amano
Anti-allergic effects of the brown alga *Eisenia arborea* on Brown Norway rats.
Fisheries Science, 74 (1), 180–186, 2008.
- H. Tomoyori, M. Asakawa
Insulin-like effects in rats of a constituent of seaweed.
Nippon Suisan Gakkaishi, 75(2), 261–263 (2009) (In Japanese)
- S. Uchiyama, M. Hashizume, Y. Hokari, T. Nakağawa, A. Igarashi, M. Yamaguchi
Characterization of active component in marine alga *Sargassum horneri* extract in stimulating bone calcification *in vitro*.
J. Health Sci. 50, 634–639 (2004).
- D. Uemura
Bioorganic studies on marine natural products—Diverse chemical structures and bioactivities.
Chem. Rec. 6, 235–248 (2006).
- S. Yamada, T. Koyama, H. Noguchi, Y. Ueda, R. Kitsuyama, H. Shimizu, A. Tanimoto, K-Y. Wang, A. Nawata, T. Nakayama, Y. Sasaguri, T. Satoh.
Marine hydroquinone zonarol prevents inflammation and apoptosis in dextran sulfate sodium-induced mice ulcerative colitis.
PLOS ONE, 9 (11): e113509. [Nov 19, 2014. doi:10.1371 / journal.pone.0113509] (*: Equal contribution).