



دانشگاه گیلان

بهره‌برداری و پرورش آبزیان

جلد پنجم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۵

<http://japu.gau.ac.ir>

مروری بر خواص سیتوتوکسیک (ضدسرطان) اسفنج‌های دریایی

*ملیکا ناظمی^۱ و هادی غفاری^۲

استادیار، پژوهشکده اکولوژی خلیج فارس و دریای عمان، مؤسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، بندرعباس، ایران، استادیار، مؤسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۹/۲۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۲۵

چکیده

زیست فناوری داروهای دریایی یکی از راه‌های نوین توسعه و تولید محصولات جدید دارویی از آبزیان است. سرطان یکی از بیماری‌های شایع و علت اصلی مرگ و میر است، بررسی‌های شیمیایی و بیولوژیکی اسفنج‌ها را منبع غنی از ترکیبات ضدسرطانی (سیتوتوکسیک) نشان داده است. در رابطه با خواص سیتوتوکسیک اسفنج‌ها مطالعات گسترده‌ای به‌ویژه در کشورهای آمریکایی و اروپایی انجام شده است، از دهه گذشته تا کنون مطالعات روی اسفنج‌های آب‌های خلیج فارس و دریای عمان درحال انجام است. نتایج این بررسی‌ها نشان می‌دهد که اسفنج‌های؛ *Dysidea Jophon sp.* و *Axinella sinoxeais*، *Dysidea avara*، *Ircinia echinata*، *pallescens* از جزایر و آب‌های خلیج فارس دارای اثرات سیتوتوکسیک روی رده‌های سلول‌های سرطانی است. با توجه به خواص سیتوتوکسیک (ضدسرطان) اسفنج‌های دریایی که در بسیاری از نقاط جهان اثبات شده است و از طرف دیگر تنوع و فراوانی گونه‌های اسفنج در آب‌های خلیج فارس و دریای عمان در این بررسی علمی به بررسی خواص سیتوتوکسیک اسفنج‌های دریایی با تأکید بر اسفنج‌های مطالعه شده در خلیج فارس پرداخته شده است.

واژه‌های کلیدی: اسفنج، ترکیبات طبیعی، سیتوتوکسیک، خلیج فارس

*مسئول مکاتبه: melikanazemi@yahoo.com

مقدمه

ترکیبات طبیعی استخراج شده از جانداران دریایی اثرات زیستی مختلفی را با کاربردهای دارویی از خود نشان داده است (سیپکما و همکاران، ۲۰۰۵). در این میان اسفنج‌ها یکی از منابع غنی تولید کننده متابولیت‌های ثانویه و ترکیبات شیمیایی با فعالیت‌های زیستی هستند. خواص زیستی متابولیت‌های ثانویه در اسفنج‌ها؛ ضدسرطانی، سیتوتوکسیک، ضدباکتریایی، ضدقارچ، ضدویروسی، ضد مالاریا، ضدالتهابی، آرام‌بخش، افزایش مقاومت بدن و شل‌کننده عضلات، می‌باشد (سیپکما و همکاران، ۲۰۰۵).

از آنجایی که اسفنج‌ها برای ادامه حیات نیاز به پمپ کردن آب دارند و از طرفی توانایی تصفیه بیوفیلیم و یا دور کردن بارناکل‌ها، خزها و مرجان‌هایی که سطح آن‌ها را بپوشاند و سبب مرگشان می‌شود را ندارند، در روند تکاملی برای ادامه حیات موادی را از خود ترشح می‌کنند که خواص سیتوتوکسیک دارند. به این ترتیب آن‌ها توانسته‌اند با جانداران مهاجمی که سطح آن‌ها را پوشانده و به نحوی مانع عمل فیلتر آب شده، مقابله کنند و در رقابت بر سر حیات پیروز شوند، امروز با پیشرفت علم از این ترکیبات شیمیایی که خاصیت از بین بردن سلول‌های زنده را دارد به‌عنوان داروهای ضدسرطانی استفاده می‌شود (مول و همکاران، ۲۰۱۰). به همین منظور در این مطالعه به بررسی علمی خواص سیتوتوکسیک اسفنج‌ها پرداخته شده است.

ترکیبات طبیعی استخراج شده از جانداران دریایی: ترکیبات طبیعی در سه دسته؛ متابولیت‌های اولیه، متابولیت‌های ثانویه و پلیمرها با وزن مولکولی بالا تقسیم می‌شوند. متابولیت‌های اولیه شامل؛ اسیدهای نوکلئیک، اسیدهای آمینه و قندها می‌باشند که در تمام سلول‌ها وجود داشته و در تولیدمثل و متابولیسم نقش دارند، پلیمرها با وزن مولکولی بالا مانند؛ سلولز، لیگنین و پروتئین‌ها می‌باشد که در ساختار سلول نقش دارند. متابولیت‌های ثانویه ترکیباتی متشکل از مولکول‌های کوچک می‌باشند که در رشد و تکامل جاندار از عوامل اساسی و ضروری محسوب نمی‌شوند اما دارای فعالیت‌های زیستی روی سایر موجودات می‌باشند، در واقع منظور از ترکیبات طبیعی همان متابولیت‌های ثانویه می‌باشد (حسن و همکاران، ۲۰۰۴).

در پنج دهه اخیر توجه زیست‌شناسان و شیمیادان‌ها به ترکیبات طبیعی با منابع دریایی معطوف شده است. تا کنون نزدیک به ۱۶۰۰۰ ترکیب از منابع دریایی استخراج شده است که در بیش از ۶۸۰۰ گزارش علمی منتشر شده است (داتا و همکاران، ۲۰۱۵).

اقیانوس‌ها به‌عنوان مبدأ و خاستگاه زندگی، منبع و سرچشمه ترکیبات طبیعی هستند که این ترکیبات در موجودات مختلف انباشته شده است. ترکیبات طبیعی که توسط جانداران دریایی تولید می‌شود به‌منظور تولید محصولات غذایی، آرایشی و بهداشتی، دارویی و ... مورد استفاده قرار می‌گیرد (کیجوآ و ساوانگ وانگ، ۲۰۰۴).

شرایط محیطی و تولید ترکیبات سیتوتوکسیک در اسفنج‌ها: جانداران دریایی برای ادامه حیات و مقابله با سایر مهاجمین و شکارچیان سیستم‌های دفاعی مختلفی دارند:

۱. دفاع شیمیایی (Chemical defenses)، مانند بسیاری از اسفنج‌ها، مرجان‌ها، آبفشان‌های دریایی و ...

۲. دفاع ساختمانی (Structural defenses)، مانند صدف در بسیاری از شکم‌پایان، خار در بسیاری از خارپوستان و اسکلت داخلی در مرجان‌های سخت، و اسپیکول در اسفنج‌ها.

۳. بافت سخت (Tissue toughness)، مانند حلزون‌های دریایی که توسط بافت ضخیمی که اطراف بدنشان را احاطه کرده است آن‌ها را از نیش و دندان‌های شکارچیان ایمن نگه داشته.

۴. کاهش ارزش غذایی در بافت (Reduced tissue food value)، جاندارانی که از این سیستم تدافعی استفاده می‌کنند از آنجا که در بافت خود مواد غیرقابل هضم را تولید می‌کنند شکار مناسبی محسوب نمی‌شوند؛ مانند تجمع آب در مرجان‌ها، کربنات کلسیم در جلبک‌های سبز و قرمز، سلولز در تونیک‌ها و کلاژن در اسفنج‌ها (کمپبل و داوز، ۲۰۰۵).

در واقع متابولیت‌های ثانویه سلاح شیمیایی می‌باشند که اسفنج‌ها و سایر جانداران دریایی برای بقا از آن استفاده می‌کنند. به‌عبارت دیگر بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که ترکیبات طبیعی که در یک گونه از اسفنج ساخته می‌شود بر اساس منطقه جغرافیایی و شرایط محیطی متغیر است. (تاکور و همکاران، ۲۰۰۵).

اسفنج‌ها فراوان‌ترین و متنوع‌ترین جانداران بسترهای سخت دریایی؛ صخره‌های مرجانی، و غارها، می‌باشند (هوپر و ون سوئست، ۲۰۰۲). از آنجا که در این اکوسیستم‌ها تنوع و فراوانی آبزیان زیاد است و با توجه به نبود سیستم دفاعی مکانیکی در اسفنج‌ها در روند تکامل برای ادامه حیات آن‌ها ترکیبات شیمیایی را از خود ترشح می‌کنند که منجر به کشته شدن سلول‌های زنده مهاجم می‌گردد، که امروزه با پیشرفت علم از این ترکیبات شیمیایی که منجر به مرگ سلول‌های زنده می‌شود، به‌عنوان داروهای ضدسرطانی استفاده می‌گردد (مول و همکاران، ۲۰۱۰).

خواص سیتوتوکسیک اسفنجه‌ها در راستای تولید داروهای ضدسرطان: سرطان به معنای رشد غیرطبیعی یک توده بافتی است، که رشد آن پس از قطع محرکی که باعث این تغییر شده است نیز با همان سرعت ادامه می‌یابد. اساس ایجاد تمام سرطان‌ها فقدان پاسخ به مهارهای طبیعی رشد است. به علاوه سلول‌های سرطانی به‌عنوان یک انگل رفتار می‌کنند و با سلول‌ها و بافت‌های طبیعی از نظر متابولیک رقابت می‌کنند. یک تومور هنگامی خوشخیم نامیده می‌شود که از نظر ویژگی‌های میکروسکوپی و ظاهری نسبتاً بی‌آزار باشد، به این معنی که محدود به محل خود بوده و نتواند به نقاط دیگر انتشار یابد، لذا با برداشتن آن توسط جراحی درمان می‌شود. تومورهای بدخیم را سرطان می‌نامند (سرلین و همکاران، ۱۹۹۵).

آمار نشان می‌دهد که سرطان عامل اصلی مرگ و میر در کشورهای پیشرفته است، در ایالت متحده آمریکا نزدیک به یک میلیون هفتصد هزار نفر بر اثر ابتلا به سرطان جان خود را از دست دادند (سیگل و همکاران، ۲۰۱۶).

تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که بیش از ۶۰ درصد داروهای تولید شده از منابع طبیعی است (موناکو و کویینلان، ۲۰۱۴). در یک بررسی آماری در ایالت متحده آمریکا که توسط وزارت غذا و دارو انجام گرفت مشخص شد که از سال ۱۹۶۰ تا کنون پنجاه درصد داروهای ضدسرطانی از منابع طبیعی، گیاهان خشکیزی، تولید شده‌اند و از سال ۱۹۹۶ تا کنون پنجاه درصد تحقیقات انجام شده در رابطه با خواص ضدسرطانی و سیتوتوکسیک تولیدات طبیعی مربوط به دریاها و اقیانوس‌ها، و بخش اعظم آن از اسفنجه‌ها و مرجان‌ها می‌باشد (جوسف و سوجاتا، ۲۰۱۱). بررسی‌های انجام شده آزمایشگاهی روی موش و رده‌های سلولی سرطانی نشان می‌دهند که ۱۲۴ ترکیب از جانداران دریایی خواص ضدسرطان از خود نشان داده‌اند.

ذکر این نکته شایان توجه است که بیشترین تحقیقات انجام شده در رابطه با خواص سیتوتوکسیک و ضدسرطان از جانداران دریایی در اتریش، استرالیا، برزیل، کانادا، انگلیس، فرانسه، آلمان، یونان، اندونزی، ایتالیا، ژاپن، نیوزیلند، روسیه، اسپانیا، کره جنوبی، سوئیس، تایوان، هلند و آمریکا انجام شده است (جوسف و سوجاتا، ۲۰۱۱).

در جدول ۱ به تعدادی از ترکیبات استخراج شده از اسفنجه‌ها که خواص سیتوتوکسیک و ضدسرطان دارند اشاره شده است.

جدول ۱- ترکیبات استخراج شده با خواص سیتوتوکسیک و ضدسرطان از اسفنج‌ها.

گونه اسفنج	ترکیب شیمیایی	ساختار شیمیایی	رده سلولی / سرطان	منبع
<i>Cryptotethia crypta</i>	Ara-C	تریپنولید	سرطان بافت نرم	(موناکو و کوینین لان، ۲۰۱۴)
<i>Fenestraspongia sp</i>	Ilimaquinone	تریپنولید	سرطان خون	(گوردالیزا، ۲۰۱۰)
<i>Fasciospongia sp.</i>	Mamanuthaquinone	ترین	سرطان روده بزرگ	(تاکاشی و همکاران، ۲۰۰۹)
<i>Agelas dendromorpha</i>	Agelastatin	آلکالوئید	سرطان استخوان	(دیکسون و واردروپ، ۲۰۰۹)
<i>Hyrtios sp.</i>	Hyrtinadine A	حلقه پیرامیدین	کارسینوم اپیتلیوم دهانی	(ابندو و همکاران، ۲۰۰۹)
<i>Polyfibrospongia australis</i>	polyfibrospongols	تریپنیل گوانینون	تومورهای مختلف بافت نرم	(موتی و همکاران، ۲۰۰۷)
<i>Hippospongia sp.</i>	5-epi-ilimaquinone	سسکوترین	HL-60, NCI-H460, HepG2	(لیو و همکاران، ۲۰۰۶)
<i>Hyrtios erecta</i>	Sesterstatine	ترین	سرطان ریه، روده، معده، کلیه، تخمدان و پروستات	(ایواشیما و همکاران، ۲۰۰۲)
<i>Chondrilla nucula</i>	lectin	گلیکوپروتئین	سرطان پوست، ریه و تیروئید	(بلکبورن و همکاران، ۱۹۹۹)
<i>Dysidea sp.</i>	Bolinaquinone	تریپنیل گوانینون	سرطان روده	(باررو و همکاران، ۱۹۹۹)
<i>Haliclona sp.</i>	Adociasulfates	تریپنیل گوانینون	سرطان بافت‌های نرم و سخت	(بلکبورن و همکاران، ۱۹۹۹)
<i>Jaspis stellifera</i>	Stelletin	تریپتولید	سرطان خون	(سو و همکاران، ۱۹۹۴)
<i>Smenospongia aurea</i>	ent-chromazonarol	تریپنیل گوانینون	P-388, A-549, HT-29	(جورا و همکاران، ۱۹۸۰)

خواص سیتوتوکسیک اسفنج‌های مطالعه شده از خلیج فارس: در رابطه با اثرات سیتوتوکسیک اسفنج‌های خلیج فارس نیز پژوهش‌های هر چند به صورت محدود انجام شده است که در ادامه به آن می‌پردازیم:

بررسی انجام شده به منظور تعیین میزان کشندگی عصاره‌های استخراج شده از اسفنج *Jophon sp.* جزیره فارور در خلیج فارس نشان داد که عصاره متانولی در غلظت ۱۷۵ میکروگرم در میلی‌لیتر و عصاره دی اتیل اتری در غلظت ۱۳۵ میکروگرم در میلی‌لیتر سبب مرگ ۵۰ درصد سلول‌های سرطانی اپیتلیوم دهانی می‌شود، اما عصاره آبی اثر سیتوتوکسیک از خود نشان نمی‌دهد (ناظمی و همکاران، ۲۰۱۰).

بررسی انجام شده روی اسفنج *Dysidea pallescens* از عمق ۱۵ تا ۲۰ متری جزیره هنگام نشان داد که؛ عصاره دی اتیل اتری در غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و عصاره متانولی در غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر منجر به مرگ ۵۰ درصد سلول‌های لنفوسیتی (HUT-78/ C185) شده است. همچنین عصاره‌های دی اتیل اتری و متانولی اسفنج *Dysidea pallescens* در غلظت‌های ۳۲۵ و ۳۷۵ میلی‌گرم بر می‌لیتر منجر به مرگ پنجاه درصد سلول‌های سرطانی اپیتلیوم دهانی (KB/ C152) شده است (ناظمی و همکاران، ۲۰۱۵).

در تحقیق دیگری که روی اسفنج‌های *Ircinia echinata* و *Dysidea avara* از جزیره هنگام، انجام شد عصاره‌های الکلی تهیه شده در غلظت ۵۰ ماکروگرم در میلی‌لیتر از رشد پنجاه درصد (IC_{۵۰}) سلول‌های سرطانی دهانه رحم و سلول‌های سرطانی غدد فوق کلیوی موش ممانعت نمودند (مهدیان و همکاران، ۲۰۱۵).

بررسی انجام شده روی عصاره متانولی استخراج شده از اسفنج *Axinella sinoxeais* از جزیره لارک نشان داد که این عصاره در غلظت‌های ۵۰ تا ۱۰۰ ماکروگرم در میلی‌لیتر با اثر روی میتوکندری سلول‌های سرطانی خون جداسازی شده از موش‌های آزمایشگاهی اثر کشندگی از خود نشان می‌دهد (سلیمی و همکاران، ۲۰۱۵).

در آزمایش انجام شده در رابطه با اثرات سیتوتوکسیک عصاره دی اتیل اتری استخراج شده از اسفنج *Ircina spp.* از جزیره کیش، مشخص شد که متابولیت‌های ثانویه قابل انحلال در این حلال غیرقطبی در غلظت ۳۶۴ میکروگرم در میلی‌لیتر منجر به مرگ پنجاه درصد سلول‌های کارسینوم اپیتلیوم دهانی می‌گردد (ناظمی و همکاران، ۲۰۱۳).

نتیجه گیری

همان‌طور که مطالعات انجام شده نشان می‌دهند، از آنجا که اسفنج‌ها فاقد هر نوع سیستم دفاعی مکانیکی می‌باشند و از طرفی دیگر جاندارانی متصل به بستر هستند، تنها راه دفاع و ادامه حیات آن‌ها سنتز ترکیبات شیمیایی و استفاده از این ترکیبات به‌عنوان سلاح به‌منظور ادامه حیات می‌باشند. در چند دهه اخیر توجه دانشمندان در شاخه‌های مختلف زیستی، پزشکی، داروسازی و ... به کاربرد دارویی این ترکیبات طبیعی معطوف شده است، یکی از اثرات این ترکیبات طبیعی سیتوتوکسیک است، به‌عبارت دیگر از متابولیت‌های ثانویه آبزیان که منجر به مرگ سایر سلول‌ها در اکوسیستم‌های دریایی می‌شود به‌عنوان داروهای ضدسرطان استفاده می‌گردد. ذکر این نکته لازم است؛ هر چند که این علم بسیار جوان می‌باشد اما تا کنون ترکیباتی به‌عنوان دارو به‌ویژه از اسفنج‌های دریایی، هر چند به‌صورت محدود در کشورهای پیشرفته، تولید و عرضه می‌گردد. با توجه به تنوع و فراوانی اسفنج‌ها در آب‌های خلیج فارس و دریای عمان و با توجه به مطالعات انجام شده در رابطه با خواص سیتوتوکسیک آن‌ها، اسفنج‌های این منطقه را می‌توان به‌عنوان منبع ارزشمند حاوی ترکیبات طبیعی با خواص سیتوتوکسیک معرفی نمود و از آن‌ها برای تولید داروهای ضدسرطان استفاده کرد. در ادامه بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه پیشنهاداتی به شرح زیر بیان می‌گردد:

۱. آب‌های جنوبی کشور به‌ویژه جزایر خلیج فارس بستر مناسبی برای زیست اسفنج‌ها می‌باشد، هر چند تا کنون در رابطه با ارزیابی ذخایر آن‌ها در خلیج فارس و دریای عمان گزارشی ارائه نشده است، با شناسایی این جانداران ارزشمند اولین گام در زمینه تولید داروهای دریایی برداشته خواهد شد.
۲. بررسی عصاره‌های مختلف از گونه‌های متفاوت اسفنج به‌منظور شناسایی و انتخاب نمونه‌های دارای خواص ضدسرطان، در راستای تولید دارو.
۳. جداسازی، شناسایی و خالص‌سازی ترکیبات مؤثره با خواص سیتوتوکسیک و معرفی آن‌ها به منظور انجام تست‌های بیمارستانی به‌منظور تولید داروهای ضدسرطان از اسفنج‌های دریایی.
۴. از آنجا که امکان برداشت این جانداران ارزشمند از محیط‌های طبیعی امکان‌پذیر نمی‌باشد، از هم‌اکنون باید به فکر تکثیر و پرورش آن‌ها در شرایط طبیعی بود و به تکنیک تکثیر آن‌ها دست یافت.

منابع

1. Barrero, A.F., Alvarez-Manzaneda, E.J., Chahboun, R., Cortés, M., and Armstrong, V. 1999. Synthesis and antitumor activity of puupehedione and related compounds. *Tetrahedron*. 55(52): 15181-15208.
2. Blackburn, C.L., Hopmann, C., Sakowicz, R., Berdelis, M.S., Goldstein, L.S., and Faulkner, D.J. 1999. Adociasulfates 1-6, Inhibitors of Kinesin Motor Proteins from the Sponge Haliclona (aka Adocia) sp. *The Journal of organic chemistry*, 64(15): 5565-5570.
3. Campbell, A.C., and Dawes, J. 2005. *The Encyclopedia of underwater life*: Oxford University Press. 586p.
4. Datta, D., Talapatra, S., and Swarnakar, S. 2015. Bioactive compounds from marine invertebrates for potential medicines-an overview. *International Letters of Natural Sciences* 7.
5. Dickson, D.P., and Wardrop, D.J. 2009. Total synthesis of (\pm)-agelastatin A, a potent inhibitor of osteopontin-mediated neoplastic transformations. *Organic letters* 11(6): 1341-1344.
6. Djura, P., Stierle, D.B., Sullivan, B., Faulkner, D.J., Arnold, E.V., and J. Clardy. 1980. Some metabolites of the marine sponges *Smenospongia aurea* and *Smenospongia* (ident. *Polyfibrospongia*) *echina*. *The Journal of organic chemistry* 45(8): 1435-1441.
7. Endo, T., Tsuda, M., Fromont, J., and Kobayashi, J.I. 2007. Hyrtinadine A, a Bis-indole Alkaloid from a Marine Sponge. *Journal of natural products* 70(3): 423-424.
8. Gordaliza, M. 2010. Cytotoxic terpene quinones from marine sponges. *Marine Drugs*. 8(12): 2849-2870.
9. Hassan, W., Edrada, R., Ebel, R., Wray, V., Berg, A., Van Soest, R., Wiryowidagdo, S., and Proksch, P. 2004. New Imidazole Alkaloids from the Indonesian Sponge *Leucetta c hagosensis*. *Journal of natural products* 67(5): 817-822.
10. Hooper, J.N., and Van Soest, R.W. 2002. *Systema Porifera. A guide to the classification of sponges*: Springer.
11. Iwashima, M., Terada, I., Iguchi, K., and Yamori, T. 2002. New biologically active marine sesquiterpenoid and steroid from the okinawan sponge of the genus *Axinyssa*. *Chemical and pharmaceutical bulletin* 50(9): 1286-1289.
12. Joseph, B., and Sujatha, S. 2011. Pharmacologically important natural products from marine sponges. *J. Nat. Prod* 4: 5-12.
13. Kijjoa, A., and Sawangwong, P. 2004. Drugs and cosmetics from the sea. *Marine Drugs*. 2(2): 73-82.
14. Liu, H., Wang, G., Namikoshi, M., Kobayashi, H., Yao, X., and Cai, G. 2006. Sesquiterpene quinones from a marine sponge *Hippospongia* sp. that inhibit

- maturation of starfish oocytes and induce cell cycle arrest with HepG2 cells. *Pharmaceutical biology*. 44(7): 522-527.
15. Mahdian, D., Iranshahy, M., Shakeri, A., Hoseini, A., Yavari, H., Nazemi, M., and Iranshahi, M. 2015. Cytotoxicity evaluation of extracts and fractions of five marine sponges from the Persian Gulf and HPLC fingerprint analysis of cytotoxic extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 5(11): 896-901.
 16. Monaco, R., and Quinlan, R. 2014. Novel Natural Product Discovery from Marine Sponges and their Obligate Symbiotic Organisms. *bioRxiv*: 005454.
 17. Mol, V.L., Raveendran, T., Abhilash, K., and Parameswaran, P. 2010. Inhibitory effect of Indian sponge extracts on bacterial strains and larval settlement of the barnacle, *Balanus amphitrite*. *International Biodeterioration & Biodegradation* 64(6): 506-510.
 18. Nazemi, M., Ahmadi Taba, M.A., Pishavarzadeh, F., and Ahmadzadeh, O. 2010. Biological activity of secondary metabolites from *Iophon sp.* *Journal of Zanzan Biological Science*. 4(3): 121-134.
 19. Nazemi, M., Motellebi, A.A., Jamili, S., Mostafavi, P., and Mashinchian, A. 2013. Cytotoxic activity of diethylether extract of *Ircinia sp.* 1st national congress on Marine Science Pasive Defence, Bandar Abbas, Iran.
 20. Nazemi, M., Moradi, Y., Hossenzadeh, H., and Lakzaei, F. 2016. Cytotoxic Activity of Natural Copponents Soluble in Methanol and Diethyl ether of *Dysidea palleescens* from Hengam Island, Persian Gulf. *Iranian Scientific Fisheries Journal*. 4: 1-8.
 21. Salimi, A., Saharkhiz, M.P., Motallebi, A., Seydi, E., Mohseni, A.R., Nazemi, M., and Pourahmad, J. 2015. Standardized Extract of the Persian Gulf Sponge, *Axinella Sinoxea* Selectively Induces Apoptosis through Mitochondria in Human Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Journal of Analytical Oncology* 4(4): 132-140.
 22. Serlin, R.C., Mendoza, T.R., Nakamura, Y., Edwards, K.R., and Cleeland, C.S. 1995. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 61(2): 277-284.
 23. Siegel, R.L., Miller, K.D., and Jemal, A. 2016. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 66(1): 7-30.
 24. Sipkema, D., Franssen, M.C., Osinga, Tramper, R.J., and Wijffels, R.H. 2005. Marine sponges as pharmacy. *Marine Biotechnology* 7(3): 142-162.
 25. Su, J., Meng, Y., Zeng, Fu, L.X., and Schmitz, F. 1994. Stelletin A, a new triterpenoid pigment from the marine sponge *Stelletta tenuis*. *Journal of natural products*. 57(10): 1450-1451.
 26. Takahashi, Y., Ushio, M., Kubota, T., Yamamoto, S., Fromont, J., and Kobayashi, J.I. 2009. Nakijiquinones J- R, Sesquiterpenoid Quinones with an

- Amine Residue from Okinawan Marine Sponges†. *Journal of natural products* 73(3): 467-471.
27. Thakur, N.L., Thakur, A.N., and Muller, W. 2005. Marine natural products in drug discovery. *Nat. Prod. Radianc* 4(6): 471-477.
28. Zapata, A., and Amemiya, C. 2000. Phylogeny of lower vertebrates and their immunological structures. In *Origin and evolution of the vertebrate immune system*: Springer, 67-107.