



Alga Bruna

Fucus vesiculosus L.

Nome botanico

Fucus vesiculosus L. (*Fucaceae*)

Parti usate

Tallo.

Componenti principali

Iodio. Mucopolisaccaridi: alginati, fucoidano, laminarina. Polifenoli. Esteri solforati. Fucosterolo. Acido abscisico. Fucoxantina. Minerali e oligoelementi.

Attività farmacologica

Azione di stimolo del metabolismo basale. Integrazione di iodio e altri oligoelementi.

Impiego clinico

Condizioni di sovrappeso e obesità.

Controindicazioni

I preparati a base di *Fucus vesiculosus* sono controindicati in caso di ipertiroidismo e dovrebbero comunque essere assunti con cautela nei casi in cui si sospetta un anomalo funzionamento della tiroide.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento, in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere utilizzato senza prima aver sentito il parere del medico. Si consiglia di non assumere Alga bruna in modo continuativo, ma si consiglia di effettuare cicli periodici intervallati da una sospensione temporanea del trattamento.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

La droga può avere un'azione lassativa per la presenza di alginati.

Note Bibliografiche

Composizione

Il *Fucus vesiculosus* è soprattutto noto ed utilizzato per il suo contenuto in Iodio, sia libero sia organicamente legato a proteine. Altri componenti del *Fucus vesiculosus* sono dei mucopolisaccaridi: principalmente acido alginico, oltre a fucoidano (polisaccaride solfato identificato negli anni '70¹, dotato di interessanti attività biologiche²) e laminarina; una serie di composti polifenolici, tra cui floroglucinololo e suoi derivati di struttura polimerica (di-, tri- e tetrameri del floroglucinololo)³, fenilfloroglucinololo, fucoli, flortannini, floroglucinolici, ecc.; steroli⁴, fra i quali il fucosterolo⁵; piccole quantità del tetraterpene fucoxantina⁶; lipidi polari⁷ quali galattolipidi, digliceridi solfati, mono- e poliesteri glicosilolfati⁸; pirenoidi⁹; fino al 15% di sali minerali; oligoelementi¹⁰.

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche ed i più noti impieghi descritti per l'Alga bruna sono:

Regolazione del metabolismo basale. Obesità e sovrappeso. È nota oramai da tempo la stretta correlazione che esiste fra metabolismo basale e funzionalità tiroidea. In particolare, gli ormoni tiroidei tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3), sembrano avere un ruolo importante nell'accoppiamento

¹ Holtkamp AD, Kelly S, Ulber R, Lang S. Fucoidans and fucoidanases--focus on techniques for molecular structure elucidation and modification of marine polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2009 Feb; 82(1):1-11.

² Li B, Lu F, Wei X, Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules.* 2008 Aug 12; 13(8):1671-95.

³ Parys S, Rosenbaum A, Kehraus S, Reher G, Glombitza KW, König GM. Evaluation of quantitative methods for the determination of polyphenols in algal extracts. *J Nat Prod.* 2007 Dec; 70(12):1865-70.

⁴ Ikekawa N. Sterol compositions in some green algae and brown algae. *Steroids* 1968; 12: 41-8.

⁵ Di Renzo N. Determination of fucosterol in *Fucus vesiculosus* L. and in extracts of *Fucus vesiculosus* L. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1970; 109: 454-62.

⁶ "Two extracts from the brown seaweed *Fucus vesiculosus* containing ...0.0012% fucoxanthin." (Zaragoza MC, López D, P Sáiz M, Poquet M, Pérez J, Puig-Parellada P, Màrmol F, Simonetti P, Gardana C, Lerat Y, Burtin P, Inisan C, Rousseau I, Besnard M, Mitjavila MT. Toxicity and antioxidant activity in vitro and in vivo of two *Fucus vesiculosus* extracts. *J Agric Food Chem.* 2008 Sep 10; 56(17):7773-80.)

⁷ Pham-Quang-Liem, Laur MH. Polar lipids from *Pelvetia canaliculata* (L) Dech. and Thur., *Fucus vesiculosus* L. and *Fucus servatus* L. *Biochimie* 1974; 56: 925-35.

⁸ Liem PQ, Laur MH. Structure, amount and composition of sulfuric, sulfonic and phosphoric esters of glycosyldiglycerides of three fuceae. Structures, teneurs et compositions des esters sulfuriques, sulfoniques, phosphoriques des glycosyldiglycerides de trois fuceae. *Biochimie* 1976; 58: 1367-80.

⁹ Evans LV. Distribution of pyrenoids among some brown algae. *Journal of Cell Science* 1966; 1: 449-54

¹⁰ Haug A, Smidsrod O. Strontium, calcium and magnesium in brown algae. *Nature* 1967; 215: 1167-8.

della fosforilazione ossidativa all'interno del mitocondrio, ovvero nella capacità dell'organello di "accoppiare" l'energia liberata dalla glicolisi aerobica ed anaerobica con la produzione di composti trifosfati ad elevata energia (ATP, GTP, ecc). Tanto maggiore è l'accoppiamento fra processi metabolici e fosforilazione, tanto più efficiente è la produzione di composti fosforilati che saranno poi utilizzati per la sintesi di lipidi o la costruzione di macromolecole. Tanto minore è l'accoppiamento, tanto maggiore sarà l'energia dissipata come calore e sottratta alla sintesi lipidica, specialmente nel tessuto adiposo. Gli ormoni tiroidei sono in grado di aumentare i livelli del metabolismo basale, di "disaccoppiare" la fosforilazione ossidativa e, in definitiva, di aumentare il dispendio energetico e ridurre la sintesi lipidica. Negli usi tradizionali il *Fucus vesiculosus* è utilizzato per il suo contenuto in iodio minerale ed organico, come stimolatore del metabolismo basale nell'ambito di regimi alimentari ipocalorici per la riduzione del peso corporeo in soggetti obesi¹¹ o in sovrappeso, soprattutto in condizione di metabolismo basale ridotto. Si segnala inoltre che, vista la presenza di alginati (dal 15 al 45%), il *Fucus vesiculosus* potrebbe esercitare una blanda azione lassativa¹².

Attività gastroprotettiva. Gli alginati presenti nell'alga bruna hanno la proprietà di formare gel viscosi che proteggono la mucosa dello stomaco e ne riducono la secrezione acida, a tal proposito è stata documentata anche un'attività gastroprotettiva e antiulcera¹³.

Integrazione di oligoelementi e minerali. Il *Fucus vesiculosus* è ampiamente utilizzato come integratore dietetico di iodio. La dose giornaliera raccomandata di iodio è di 150 µg/die¹⁴. Oltre allo iodio, essendo un'alga marina, il *Fucus vesiculosus* è particolarmente ricco in oligoelementi, tanto da essere utilizzato come integratore in caso di eventuali carenze dietetiche. Sebbene la composizione possa presentare delle differenze, talvolta anche molto evidenti, in virtù dell'ambiente marino nel quale l'alga è cresciuta. Gli ioni più rappresentati sono generalmente I, Ca, K, Mg e Na, e solo in tracce sono presenti As, Cd, Co, Cu, Hg, Mn, Ni, Pb e Zn^{15,16}.

¹¹ "Iodine is the most important active principle in *F. vesiculosus*. This element used to play an important role in the treatment of obesity....However, the use of *F. vesiculosus* can be considered, provided that the usual intake of iodine in our population is taken into account. Studies have shown that the eating habits of the Italian population are unable to prevent sub-clinical iodine deficits; as a matter of fact, physicians advise people to use iodine salt. *F. vesiculosus* can represent a valid alternative, especially when consuming sodium-restricted diets. The use of iodine to treat obesity can ensure the intake of the total daily requirement and, consequently, optimal thyroid function." (Moro C.O. Basile G. *Obesity and medicinal plants. Fitoterapia* 2000; 71:s73-s82).

¹² Whistler RL, ed. *Industrial Gums*, 2nd ed. New York: Academic press, 1973:13.

¹³ Nagaoka M, Shibata H, Kimura-Takagi I, Hashimoto S, Aiyama R, Ueyama S, Yokokura T. *Anti-ulcer effects and biological activities of polysaccharides from marine algae. Biofactors*. 2000;12(1-4):267-74.

¹⁴ http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_5_file.pdf

¹⁵ Truus K, Vaher M, Koel M, Mähar A, Taure I. *Analysis of bioactive ingredients in the brown alga *Fucus vesiculosus* by capillary electrophoresis and neutron activation analysis. Anal Bioanal Chem*. 2004 Jul;379(5-6):849-52.

¹⁶ Romarís-Hortas V, García-Sartal C, Barciela-Alonso MC, Moreda-Piñeiro A, Bermejo-Barrera P. *Characterization of edible seaweed harvested on the galician coast (northwestern Spain) using pattern recognition techniques and major and trace element data. J Agric Food Chem*. 2010 Feb 10; 58(3):1986-92.

Attività antidiabetica. Il *Fucus vesiculosus* ha dimostrato – insieme ad altri estratti di alghe marine, di esercitare in modelli sperimentali un'attività ipoglicemizzante ed ipotrigliceridemizzante. Somministrato alla dose di 5 mg/kg nel coniglio, il *Fucus vesiculosus* determina una significativa riduzione della glicemia nell'animale normale (18%), che diventa ancora più evidente (50%) nell'animale diabetico. È stata osservata anche una buona riduzione dei trigliceridi ematici¹⁷.

Attività anticoagulante e profibrinolitica. Il fucoidano, un polisaccaride solfato presente in rilevante quantità nel *Fucus vesiculosus*, è risultato un composto molto interessante nel campo dell'emostasi e della coagulazione. Caratterizzato dalla presenza di gruppi solfati sulla sua catena polisaccaridica, il fucoidano possiede una struttura simile all'eparina e, in alcuni punti della molecola, le analogie con la sequenza pentasaccaridica dell'eparina che lega l'antitrombina III (AT III) ed il cofattore eparinico II (EC-II), sono così strette da conferire al fucoidano una significativa attività anticoagulante¹⁸ ed antitrombotica. Questa attività sembra essere strettamente correlata al grado di solfatazione della catena e dalla posizione dei gruppi solfato¹⁹. Fucoidani ad alto grado di solfatazione (rapporto solfati/zuccheri = 1.98), infatti mostrano un'attività anticoagulante, misurata come unità APTT di 173 UI/mg di composto, sensibilmente molto più elevata di quella dell'eparina (167 UI/mg) usata come standard di riferimento^{20,21}.

¹⁷ "The hypoglycemic activity of several seaweed extracts on rabbits was studied. Ethanol extracts of *Laminaria ochroleuca*, *Saccorhiza polyschides* and *Fucus vesiculosus* were administered orally to normal animals and their effects on glycemia and triglyceridemia evaluated. Crude polysaccharides and protein solutions from *Himantalia elongata* and *Codium tomentosum* were also assayed. Polysaccharides and proteins from *H. elongata* caused a significant reduction in blood glucose 8 h after intravenous administration. A case of 5 mg/kg of crude polysaccharide lowered glycemia about 18% in normal rabbits and by about 50% in alloxan-diabetic animals, while the protein solution lowered glycemia in diabetic rabbits by about 30%." (*Hypoglycemic activity of several seaweed extracts. Lamela M, Anca J, Villar R, Otero J, Calleja JM. Journal of Ethnopharmacology 1989; 27: 35-43.*)

¹⁸ *Ushakova NA, Morozovich GE, Ustiuzhanina NE, Bilan MI, Usov AI, Nifant'ev NE, Preobrazhenskaia ME. Anticoagulant activity of fucoidans from brown algae. Biomed Khim. 2008 Sep-Oct; 54(5):597-606.*

¹⁹ *Nishino T, Nishioka C, Ura H, Nagumo T. Isolation and partial characterization of a novel amino sugar-containing fucansulfate from commercial *Fucus vesiculosus* fucoidan. Carbohydrate Research 1994; 255: 213-24.*

²⁰ "Three species of oversulfated fucans having different sulfate contents (the ratio of sulfate/total sugar residues, 1.38 -1.98) were prepared by chemical sulfation of a fucan sulfate (sulfate/sugar ratio, 1.28) isolated from the brown seaweed *Ecklonia kurome*. The anticoagulant activities of the oversulfated fucans were compared with that of a parent fucan with respect to activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT) in plasma. The respective activities (for APTT and TT) of the oversulfated fucans increased to 110-119% and 108-140% of the original values with increase in their sulfate content. The anticoagulant activity with respect to APTT (173 units/mg) of an oversulfated fucan (sulfate/sugar ratio, 1.98) was higher than that (167 units/mg) of heparin used as a standard. The heparin cofactor II-mediated antithrombin activity of the oversulfated fucans also increased significantly with increase in sulfate content. The maximum activity was higher than those of the parent fucan and heparin. However, the increment of the anticoagulant and the antithrombin effects gradually decreased with increase in the sulfate content of the fucans. These results indicate that the effects of the fucansulfate are dependent on its sulfate content until a plateau is reached."

²¹ "Polysaccharides extracted from brown marine algae represent a source of marine compounds with potential applications in medicine. Heparin-like compounds, fucoidans, have been proposed as alternatives to the anticoagulant heparin, which is prepared from mucous membrane of mammals. In this study, the activity of anticoagulant in activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT) tests was assessed in the fucoidan (TF), from seaweed *Fucus vesiculosus*, partially desulfated fucoidans (PDF), desulfated fucoidans (DF) and purified fractions F1, F2 and F3 in acetone. Studies were also conducted to assess

Attività antiinfiammatoria. Studi recenti in modelli in vivo di infiammazione hanno mostrato come il fucoidano, polisaccaride solfato presente nel *Fucus vesiculosus* eserciti un'azione antiinfiammatoria anche in fase acuta^{22,23}.

Attività dermoriparatrice. Le proprietà gelificanti degli alginati possono essere utilizzate nel trattamento coadiuvante della riparazione di lesioni tissutali superficiali²⁴, grazie ad un meccanismo che coinvolge un incremento nell'espressione dell'Integrina alpha2-beta1 sulla superficie dei fibroblasti, una glicoproteina coinvolta nella sintesi del collagene in particolare di tipo 1²⁵. Inoltre

these polysaccharides for platelet aggregation and hemorrhagic activity. The APTT test showed high activity at 5 microg (> or = 240s) for TF, F1 and F2 (P<0.001). PT test showed high anticoagulant activity at 50 microg (> or = 120s) for F1 (P<0.001). Fraction F3, with low MW (15.2 kDa) and sulfate content (26.1%), had little effect in these two in vitro tests (P<0.001). These compounds demonstrated a two-phase response to platelet aggregation at 50 microg/mL. However, at a concentration of 0.1 mg/mL, a hypoaggregate profile was observed for all fractions tested (P<0.001). The analysis showed that fucoidans irreversibly induced platelet aggregation in high concentration. These polymers have low hemorrhagic effect when compared to heparin." (*De Azevedo TC, Bezerra ME, Santos Mda G, Souza LA, Marques CT, Benevides NM, Leite EL. Heparinoids algal and their anticoagulant, hemorrhagic activities and platelet aggregation. Biomed Pharmacother. 2009 Aug;63(7):477-83.*)

²² Cumashi A, Ushakova NA, Preobrazhenskaya ME, D'Incecco A, Piccoli A, Totani L, Tinari N, Morozevich GE, Berman AE, Bilan MI, Usov AI, Ustyuzhanina NE, Grachev AA, Sanderson CJ, Kelly M, Rabinovich GA, Iacobelli S, Nifantiev NE. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology. 2007 May; 17(5):541-52.*

²³ "Fucoidan, a sulfated polysaccharide from the brown algae *Fucus vesiculosus*, has diverse biological properties, including anti-inflammatory, anticoagulant and antithrombotic activity. This study analyzed the therapeutic activity of total fucoidan (TF) from *F. vesiculosus* and that of purified fractions (F1 and F2) on zymosan-induced arthritis. Arthritis was induced by injecting zymosan into the knee joint. Thus, three fucoidan fractions were obtained by acetone fractionation. Due to the yield obtained from F3, we used only fucoidans F1 and F2 in the induced inflammation tests. Chemical analyses and electrophoretic characterization of these fractions demonstrated that they contain polysaccharides, sulfate ester and very low protein levels. The fucoidans obtained from TF showed only an electrophoretic band in agarose gel with much lower polydispersion. The F2 fraction showed a migration between fucoidans F1 and F3. We administered TF (15, 30, 50 mg/kg I. P.), F1 or F2 (10, 25 and 50 mg/kg I. P.), diclofenac sodium (10 mg/kg I. P.), lumiracoxib (5 mg/kg O. A.) or L-NAME (30 mg/kg I. P.), 1 hour after induction of articular inflammation. We analyzed cell influx and nitrite levels in addition to performing histopathological analysis. TF (total fucoidan) at 15, 30, 50 mg/kg I. P. and its fractions (F1 and F2 at concentrations of 25 and 50 mg/kg I. P.) significantly reduced cellular influx and nitric oxide concentration. Moreover, the articular inflammation in zymosan-induced arthritis caused a progressive loss in glycosaminoglycan content. This loss decreased when TF (30 mg/kg) was administered. These data suggest that fucoidan exerts anti-inflammatory action in a zymosan-induced model of acute inflammation in rats. Taken together with the fact that these natural compounds have minimal toxicity, this may have important therapeutic implications." (*Cardoso ML, Xavier CA, Bezerra MB, Paiva AO, Carvalho MF, Benevides NM, Rocha FA, Leite EL. Assessment of zymosan-induced leukocyte influx in a rat model using sulfated polysaccharides. Planta Med. 2010 Feb; 76(2):113-9.*)

²⁴ Barnes J. Anderson L.A. Phillipson J.D. *Fucus. Herbal Medicines. Third ed. Pharmaceutical Press 2007:273-275.*

²⁵ "The fibroblast-populated collagen gel culture method has been evaluated as a dermal model of wound contraction and granulation in tissues during the wound healing process and as an in vitro model of dermal tissue. We previously reported that an **extract of *Fucus vesiculosus* promoted fibroblast-populated collagen gel contraction and that the promotion of the gel contraction was due to the increased expression of integrin alpha2beta1 on the surface of the fibroblasts.** In this study, we investigated the active component of the extract of this alga using extraction and fractionation techniques. Water extraction of the alga was followed by precipitation with excess ethanol and then gel filtration with the boundary molecular weight of 30,000. The high molecular weight fraction obtained from gel filtration was fractionated by ion exchange chromatography on diethylaminoethyl cellulose column to give active fractions that have more polar properties. These polar, high molecular weight fractions which contained molecules with fucose and sulfate groups showed significant gel contraction-promoting activity and integrin expression-enhancing activity, and were estimated to be the sulfated-polysaccharide fucoidan. Commercially available

è stato dimostrato che una formulazione ad uso topico contenente un estratto acquoso di *Fucus vesiculosus* all'1%, ha ridotto lo spessore e migliorato l'elasticità della pelle²⁶, mostrando così un'attività anti-invecchiamento che potrebbe essere impiegata in numerose formulazioni cosmetiche.

Attività antibatterica. Sulla superficie del *Fucus vesiculosus* sono stati scoperti una serie di batteri marini capaci di produrre antibiotici, con una struttura chimica completamente nuova. L'aspetto più interessante della scoperta è che la produzione di antibiotici è potenziata dal contatto dei batteri marini con batteri terrestri: è probabile che questa originale "collaborazione" fra batteri possa portare alla scoperta di nuovi antibiotici e chemioterapici^{27,28}.

Attività antivirale. In uno screening di componenti diversi del *Fucus vesiculosus* ad attività antivirale, sono stati isolati una serie di polisaccaridi e di polifenoli ad attività antivirale. In particolare, alcuni di questi composti sono risultati in grado di inibire sia l'ingresso del virus HIV all'interno della cellula, sia l'attivazione della transcriptasi inversa, l'enzima che consente al virus HIV di inserirsi nel DNA cellulare e di riprodursi²⁹. Studi recenti mostrano che questa attività viene esercitata dai fucani già ad una concentrazione di 0.5-1 mcg/ml con un pronunciato effetto inibitorio in vitro anche nei confronti della transcriptasi inversa del virus dell'influenza aviaria³⁰. Anche un altro composto presente nel

fucoidan showed similar activities to the above-described fraction of this alga. Although it remains necessary to precisely identify the specific active component, the above results indicate that fucoidan is the active component which promotes collagen gel contraction, and also indicate the possibility that it dose so by enhancing the integrin alpha2beta1 expression." (Fujimura T, Shibuya Y, Moriwaki S, Tsukahara K, Kitahara T, Sano T, Nishizawa Y, Takema Y. *Fucoidan is the active component of fucus vesiculosus that promotes contraction of fibroblast-populated collagen gels. Biol Pharm Bull. 2000 Oct;23(10):1180-4.*)

²⁶ "In this study, they investigated the effects of topical application **of an aqueous extract of this alga** on the thickness and the mechanical properties of human skin. A gel formulation that included **1% of the extract was applied topically** to human cheek skin twice daily for five weeks. A **significant decrease in skin thickness** measured by B-mode ultrasound was elicited, as was **a significant improvement in elasticity** measured with a Cutometer as compared with controls. In cheek skin, the thickness normally increases and the elasticity usually decreases with age. These results suggest that the **Fucus vesiculosus extract possesses anti-aging activities and should be useful for a variety of cosmetics.**" (Fujimura T, Tsukahara K, Moriwaki S, Kitahara T, Sano T, Takema Y. *Treatment of human skin with an extract of Fucus vesiculosus changes its thickness and mechanical properties. J Cosmet Sci. 2002 Jan-Feb; 53(1):1-9.*)

²⁷ Lachnit T, Wahl M, Harder T. *Isolated thallus-associated compounds from the macroalga Fucus vesiculosus mediate bacterial surface colonization in the field similar to that on the natural alga. Biofouling. 2010; 26(3):247-55.*

²⁸ Zheng L, Lin W, Yan X, Chen H. *A primary study on antimicrobial and cytotoxic activity of marine bacteria. Ying Yong Sheng Tai Xue Bao. 2004 Sep; 15(9):1633-6.*

²⁹ Beress A, Wassermann O, Tahhan S, Bruhn T, Beress L, Kraiselburd EN, Gonzalez LV, de Motta GE, Chavez PI. *A new procedure for the isolation of anti-HIV compounds (polysaccharides and polyphenols) from the marine alga Fucus vesiculosus. Journal of Natural Products 1993; 56: 478-88.*

³⁰ "...The fucan from *Fucus vesiculosus* is a homofucan containing only sulfated fucose. We assessed the activity of these fucans as inhibitors of HIV from reverse transcriptase (RT). Using activated DNA and template primers poly(rA)-oligo(dT), we found that **fucans at a concentration of 0.5-1.0 microg/mL had a pronounced inhibitory effect in vitro on the avian reverse transcriptase**, with the exception of xylogalactofucan isolated from *Spatoglossum schröderi*, which had no inhibitory activity. The alginic acid (1.0 microg/mL) inhibited the reverse transcriptase activity by 51.1% using activated DNA. The inhibitory effect of fucans was eliminated by their desulfation. Furthermore, only xylofucoglucuronan from *S. schröderi* lost its activity after carboxy-reduction. We suggest that **fucan activity is not only dependent on the ionic changes but also on the sugar**

Fucus vesiculosus – lo xilomannano – ha mostrato in passato una buona attività sull'HSV-1 (F, KOS, B-2006) e sull'HSV-2, come pure su alcune linee cellulari (Vero, HEp-2 and BHK-21)³¹.

Attività antiossidante. I polisaccaridi solfati presenti nel *Fucus vesiculosus* ed in generale nelle alghe brune hanno mostrato in modelli in vitro un'azione antiossidante³², tanto da essere considerati come una possibile fonte naturale di antiossidanti da utilizzare nel campo dell'industria alimentare^{33,34}.

Altre attività. Il fucoidano è stato recentemente investigato come induttore del processo apoptotico in un modello in vitro utilizzando una linea cellulare umana di carcinoma del colon (HCT-15). Questa attività sembra esplicarsi mediante un'attivazione di due chinasi molto importanti (ERK e p38) e mediante l'inibizione del segnale indotto dalla pathway PI3K-AKT implicata in una rete di trasduzione di segnali di sopravvivenza e proliferazione cellulare e progressione tumorale³⁵.

rings that act to spatially orientate the charges in a configuration that recognizes the enzyme, thus determining the specificity of the binding." (Queiroz KC, Medeiros VP, Queiroz LS, Abreu LR, Rocha HA, Ferreira CV, Jucá MB, Aoyama H, Leite EL. *Inhibition of reverse transcriptase activity of HIV by polysaccharides of brown algae. Biomed Pharmacother.* 2008 Jun;62(5):303-7)

³¹ Pujol CA, Coto CE, Damonte EB. Determination of the antiviral activity of a naturally occurring sulfated xylomannan under various experimental conditions. *Rev Argent Microbiol* 1995; 27: 91-8.

³² Díaz-Rubio ME, Pérez-Jiménez J, Saura-Calixto F. Dietary fiber and antioxidant capacity in *Fucus vesiculosus* products. *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60 Suppl 2:23-34.

³³ "The in vitro antioxidant activities of the following six sulfated polysaccharides were investigated: iota, kappa and lambda carrageenans, which are widely used in the food industry, fucoidan (homofucan) from the edible seaweed *Fucus vesiculosus* and fucans (heterofucans) F0.5 and F1.1 from the seaweed *Padina gymnospora*. With respect to the inhibition of superoxide radical formation, fucoidan had an IC(50) (the half maximal inhibitory concentration) of 0.058 mg.mL(-1), while the IC(50) for the kappa, iota and lambda carrageenans were 0.112, 0.332 and 0.046 mg.mL(-1), respectively. All of the samples had an inhibitory effect on the formation of hydroxyl radicals. The results of peroxidation tests showed that fucoidan had an IC(50) of 1.250 mg.mL(-1) and that the kappa, iota and lambda carrageenans had an IC(50) of 2.753 and 2.338 and 0.323 mg.mL(-1), respectively. Fucan fractions showed low antioxidant activity relative to fucoidan. These results clearly indicate the beneficial effect of algal polysaccharides as antioxidants." (Rocha de Souza MC, Marques CT, Guerra Dore CM, Ferreira da Silva FR, Oliveira Rocha HA, Leite EL. *Antioxidant activities of sulfated polysaccharides from brown and red seaweeds. J Appl Phycol.* 2007 Apr;19(2):153-160.)

³⁴ Rupérez P, Ahrazem O, Leal JA. Potential antioxidant capacity of sulfated polysaccharides from the edible marine brown seaweed *Fucus vesiculosus*. *J Agric Food Chem.* 2002 Feb 13;50(4):840-5.

³⁵ "The antitumor activity of fucoidan from *Fucus vesiculosus* was investigated in human colon carcinoma cells. The crude fucoidan, a polysaccharide composed predominantly of sulfated fucose, markedly inhibited the growth of HCT-15 cells (human colon carcinoma cells). After HCT-15 cells were treated with fucoidan, several apoptotic events such as DNA fragmentation, chromatin condensation and increase of the population of sub-G1 hypodiploid cells were observed. In the mechanism of fucoidan-induced apoptosis, we examined changes in Bcl-2 and Bax protein expression levels and activation of caspases. Fucoidan decreased Bcl-2 expression, whereas the expression of Bax was increased in a time-dependent manner compared to the control. In addition, the active forms of caspase-9 and caspase-3 were increased, and the cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP), a vital substrate of effector caspase, was observed. Furthermore, the induction of apoptosis was also accompanied by a strong activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and p38 kinase and an inactivation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt in a time-dependent manner. These findings provide evidence demonstrating that **the pro-apoptotic effect of fucoidan is mediated through the activation of ERK, p38 and the blocking of the PI3K/Akt signal pathway in HCT-15 cells. These data support the hypothesis that fucoidan may have potential in colon cancer treatment.**" (Hyun JH, Kim SC, Kang JI, Kim MK, Boo HJ, Kwon JM, Koh YS, Hyun JW, Park DB, Yoo ES, Kang HK. *Apoptosis inducing activity of fucoidan in HCT-15 colon carcinoma cells. Biol Pharm Bull.* 2009 Oct; 32(10):1760-4.)

Tollerabilità. I preparati a base di *Fucus vesiculosus* non dovrebbero essere assunti in maniera continuativa, ma effettuando cicli periodici intervallati da una sospensione temporanea del trattamento. È stato descritto in letteratura un cambiamento del rapporto normalizzato internazionale (INR) in un paziente in trattamento con warfarina che assumeva un'elevata quantità di un alimento a base di alghe. L'effetto sembra essere dovuto all'elevato contenuto da parte dell'alga di vitamina K^{36,37}. I preparati a base di Alga bruna sono controindicati in caso di ipertiroidismo e dovrebbero comunque essere assunti con cautela in tutti i casi in cui si sospetta un'anomalo funzionamento della tiroide. La droga potrebbe avere un'azione lassativa per la presenza di alginati.

³⁶ Bartle WR et al. seaweed, vitamin K and warfarin. *Am J Health syst pharm.* 2001; 58:2300.

³⁷ Stockley's Herbal medicines Interactions. *Kelp.* Pharmaceutical Press. 2009:265-266.