

SOSTANZE AD AZIONE ANTIMICROBICA DA ORGANISMI MARINI

Marcella Narracci (a), Loredana Stabili (a, b), Maria Immacolata Acquaviva (a), Rosa Anna Cavallo (a)

(a) Istituto di Ricerca sulle Acque-Consiglio Nazionale delle Ricerche, Taranto

(b) Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università del Salento, Lecce

Negli ultimi anni la ricerca di composti bioattivi derivati da organismi marini ha avuto un notevole sviluppo e ciò ha portato alla caratterizzazione di numerose sostanze con potenziale efficacia contro batteri, virus e funghi. Gli studi sono stati rivolti soprattutto nei confronti di alghe, molluschi, spugne, coralli, tunicati, con una attenzione particolare alla ricerca di composti attivi contro i batteri patogeni (1-2).

Il crescente problema dell'antibiotico-resistenza di specie batteriche ha stimolato infatti la ricerca di sostanze naturali, di origine terrestre e marina, con capacità *antifouling* o utili in particolare nei processi di conservazione del cibo. Poiché gli organismi marini e quelli terrestri affrontano sfide ambientali molto diverse durante il loro ciclo vitale, le caratteristiche strutturali e l'attività farmacologica dei loro metaboliti differiscono notevolmente; gli studi compiuti in questo settore promuovono l'idea che i composti di origine marina abbiano maggiore capacità antibatterica rispetto a quelli ricavati da organismi terrestri (3).

Tra gli organismi marini, gli echinodermi hanno ultimamente ricevuto attenzione perché fonte di molecole stabili, attive a bassa temperatura, con specificità di azione antimicrobica, antivirale o antimicotica. Spesso queste molecole fanno parte del sistema immunitario innato di questi animali, caratterizzato da meccanismi di difesa mediati da risposte umorali o cellulari, che vedono, in quest'ultimo caso, coinvolti prevalentemente i celomiciti (4). Studi compiuti sul lisato dei celomiciti di *Echinaster sepositus* hanno evidenziato che questo ha attività antibatterica e lisozima-simile nei confronti di *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida famata* (5).

Le alghe hanno sviluppato vari meccanismi per combattere contro i batteri patogeni e gli altri microbi che sono ubiquitari nell'ambiente marino (6). Esse sono tradizionalmente utilizzate solo come alimento o come fonte per l'ottenimento di idrocolloidi, ma gli studi più recenti hanno evidenziato che diversi loro metaboliti secondari, tra cui acidi grassi, polisaccaridi, peptidi, terpeni, steroli, hanno potenziale attività antibatterica (7-10). Queste sostanze, che non sono necessarie per la crescita o la riproduzione, probabilmente sono un utile aiuto nelle condizioni ambientali in cui le alghe stesse vivono, contrastando l'azione degli erbivori, aiutando nella competizione per lo spazio con altri organismi, limitando lo sviluppo di biofilm batterico, o contrastando lo stress osmotico, quello legato alla luce UV o alla salinità. Alcune di queste sostanze hanno una potenziale azione antibatterica e molte evidenziano una elevata attività biologica, probabilmente a causa dell'effetto diluitivo dell'acqua marina e dell'ostile ambiente in cui le alghe stesse vivono (11).

Numerosi sono i fattori, naturali o legati ai metodi di estrazione, che possono influenzare l'efficacia di composti antibatterici di origine algale. Parametri ambientali, variazioni della temperatura dell'acqua marina, variazioni stagionali, salinità, presenza di inquinanti possono modificare il contenuto e l'efficacia dei composti bioattivi (12-13). Inoltre, questi possono essere presenti in concentrazioni variabili nel corso delle differenti fasi del ciclo vitale o possono essere distribuiti diversamente nelle varie parti del tallo (14).

Anche la modalità di estrazione dei composti antibatterici dalla biomassa condiziona la loro efficacia farmacologica: il metodo di estrazione scelto e il tipo di solvente influenzano le caratteristiche chimico-fisiche dell'estratto e, quindi, il prodotto ad azione antibatterica, motivo per cui sono numerosi e con molte variabili i protocolli di estrazione utilizzati, i quali possono prevedere l'uso di fasi di congelamento, di apparati Soxhlet, di diversi solventi organici, enzimi, azoto liquido, diverse temperature, tempi, intervalli di pH (15-16). Accanto alla tradizionale estrazione solido-liquido, sono state sviluppate altre tecnologie (uso di fluidi in condizioni supercritiche, ultrasuoni, enzimi) con l'obiettivo di migliorare i rendimenti, ridurre i possibili danni alle sostanze da ricercare, ridurre l'uso di solventi e risparmiare energia e tempo, con ragguardevoli miglioramenti sia sulla resa sia sulla efficacia degli estratti algali ad azione antibatterica (17).

Vari sono i potenziali usi dei composti di derivazione algale: potrebbero essere componenti di pellicole ad azione antibatterica prodotte con materiale biodegradabile e utilizzabile nei processi di confezionamento di alimenti (18), o sarebbe possibile la loro aggiunta a mangimi in impianti di allevamento, in particolare nel campo dell'acquacoltura, per ottenere un miglioramento della sicurezza e del profilo nutrizionale dei prodotti allevati (19-20). Inoltre, alcuni derivati da alghe marine hanno evidenziato un effetto sinergico e il conseguente miglioramento dell'efficacia di farmaci (21).

Nel progetto REMEDIA Life (*REmediation of Marine Environment and Development of Innovative Aquaculture: exploitation of edible/not edible biomass*, LIFE16 ENV/IT/000343), finanziato dalla comunità europea, ad esempio, si sta utilizzando la modalità di acquacoltura multitrofica integrata (IMTA) nella quale accanto all'allevamento dei pesci vi è l'allevamento/coltivazione di biorimediatori come policheti, poriferi, mitili e macroalghe. L'obiettivo che il progetto intende raggiungere è ottenere sia il miglioramento delle condizioni ambientali, sia biomassa disponibile per ulteriori possibili usi, in vari settori incluso quello della farmaceutica. In particolare, la biomassa di macroalghe prodotta potrebbe essere usata per l'estrazione di sostanze ad azione antibatterica, visto che in impianto si coltivano alghe che precedenti studi hanno mostrato avere estratti lipidici con capacità antibatterica (22-23).

Esistono diversi ostacoli allo sviluppo di prodotti ad azione antimicrobica di origine marina, motivo per cui è necessario compiere ulteriori studi, preferibilmente con strategie multidisciplinari, che richiedono un discreto impiego di energie e mezzi, ma l'ambiente marino è il luogo di una grande biodiversità che è ancora piuttosto inesplorata nella ricerca di composti farmacologicamente attivi, e i risultati sembrano essere promettenti.

Bibliografia

1. Hu Y, Chen J, Hu G, Yu J, Zhu X, Lin Y, Chen S, Yuan J. Statistical research on the bioactivity of new marine natural products discovered during the 28 years from 1985 to 2012. *Mar Drugs* 2015;13:202-21.
2. Miller AA, Miller PF. *Emerging trends in antibacterial discovery: answering the call to arms*. Norfolk, UK: Caister Academic Press; 2011.
3. Larsen TO, Smedsgaard J, Nielsen KF, Hansen ME, Frisvad JC. Phenotypic taxonomy and metabolite profiling in microbial drug discovery. *Nat Prod Rep* 2005;22:672-95.
4. Ramirez-Gomez FG, Garciaia-Arraras JE. Echinoderm immunity. *Inv Surv J* 2010;7(2):211-20.
5. Stabili L, Acquaviva MI, Cavallo RA, Gerardi C, Narracci M, Pagliara P. Screening of three echinoderm species as new opportunity for drug discovery: their bioactives and antimicrobial properties. *Ev Based Compl Altern Med* 2018;2:1-8.

6. Shannon E, Nissereen AG. Antibacterial derivatives of marine algae: an overview of pharmacological mechanism and applications. *Mar Drugs* 2016;14(4):81-104.
7. Abu-Ghannam N, Rajauria G. Antimicrobial activity of compounds isolated from algae. In: Dominguez H (Ed.). *Functional Ingredients from Algae for Foods and Nutraceuticals*. Sawston, UK: Woodhead Publishing Ltd; 2013. 287-306.
8. Rizzo L, Frascchetti S, Alifano P, Tredici MS, Stabili L. Association of *Vibrio* community with the Atlantic Mediterranean invasive alga *Caulerpa cylindracea*. *J. Exp Mar Biol Ecol* 2016;475:129-36.
9. Blunt JW, Munro MHG, Copp BR, Keyzers RA, Prinsep MR. Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2015;32:116-211.
10. Mayer A, Rodríguez AD, Taglialatela-Scafati O, Fusetani N. Marine pharmacology in 2009–2011: Marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Mar Drugs* 2013;11:2510-73.
11. Hughes CC, Fenical W. Antibacterials from the Sea. *Chemistry* 2010;16(42):12512-25.
12. Mueller R, Fischer AM, Bolch CJ, Wright JT. Environmental correlates of phenotypic variation: Do variable tidal regimes influence morphology in intertidal seaweeds? *J. Phycol* 2015;51:859-71.
13. Schiener P, Black KD, Stanley MS, Green DH. The seasonal variation in the chemical composition of the kelp species *Laminaria digitata*, *Laminaria hyperborea*, *Saccharina latissima* and *Alaria esculenta*. *J Appl Phycol* 2014;27:363-73.
14. Marinho-Soriano E, Fonseca PC, Carneiro MAA, Moreira WSC. Seasonal variation in the chemical composition of two tropical seaweeds. *Bioresour Technol* 2006;97:2402-6.
15. Moorthi PV, Balasubramanian C. Antimicrobial properties of marine seaweed, *Sargassum muticum* against human pathogens. *J Coast Life Med* 2015;3(2):122-5.
16. Boisvert C, Beaulieu L, Bonnet C, Pelletier É. Assessment of the Antioxidant and Antibacterial Activities of Three Species of Edible Seaweeds. *J Food Biochem* 2015;39:377-87.
17. Grosso C, Valentao P, Ferreres F, Andrade PB. Alternative and efficient extraction methods for marine-derived compounds. *Mar Drugs* 2015;13:3182-230.
18. Tavassoli-Kafrani E, Shekarchizadeh H, Masoudpour-Behabadi M. Development of edible films and coatings from alginates and carrageenans. *Carbohydr Polym* 2016;137:360-74.
19. Makkar HPS, Tran G, Heuzé V, Giger-Reverdin S, Lessire M, Lebas F, Ankers, P. Seaweeds for livestock diets: A review. *Anim Feed Sci Technol* 2016;212:1-17.
20. Vatsos IN, Rebours C. Seaweed extracts as antimicrobial agents in aquaculture. *J Appl Phycol* 2014;27:2017-35.
21. He X, Hwang H-m, Aker WG, Wang P, Lin Y, Jiang X, He X. Synergistic combination of marine oligosaccharides and azithromycin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Res* 2014;169:759-67.
22. Stabili L, Acquaviva MI, Biandolino F, Cavallo RA, De Pascali SA, Fanizzi FP, Narracci M, Cecere E, Petrocelli A. Biotechnological potential of the seaweed *Cladophora rupestris* (Clorophyta, Cladophorales) lipidic extract. *New Biotech* 2014;31(5):436-44.
23. Cavallo RA, Acquaviva MI, Stabili L, Cecere E, Petrocelli A, Narracci M. Antibacterial activity of marine macroalgae against fish pathogenic *Vibrio* species. *Centr Europ J Biol* 2013;8(7):646-53.