

Revisión

Potencialidades de las macroalgas marinas cubanas como fuente natural de extractos bioactivos de interés farmacológico: una revisión

[Cuban seaweeds potentialities as a natural source of bioactive extracts of pharmacological interest: a review]

Katia Ojitos Ramos¹ y Adrian Alejandro Espinosa-Antón^{1*}

¹Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Carretera a Camajuaní km 5.5. Santa Clara. Villa Clara. CP 54830. Cuba.
(* Autor de correspondencia: aeanton9407@gmail.com)

Resumen

Las macroalgas marinas se consideran una fuente biotecnológica atractiva de metabolitos novedosos con propiedades farmacológicas diversas. En este sentido, las investigaciones desarrolladas en Cuba se han centrado en un número reducido de especies y de actividades biológicas. Tomando en consideración la biodiversidad de este recurso en el litoral del país, el objetivo de este trabajo es proveer información disponible hasta la fecha sobre el uso potencial de las macroalgas marinas cubanas como fuente natural de extractos bioactivos de interés farmacológico. La investigación de tipo documental bibliográfica comprendió el análisis e interpretación de la información científica publicada sobre los usos farmacológicos de las macroalgas cubanas. El 75% de los estudios publicados corresponden a los primeros quince años del presente siglo. Desde el año 1989 hasta la actualidad, se han evaluado 48 especies, las cuales representan el 8.2% de la riqueza total de macroalgas marinas descrita para Cuba. Entre ellas, el alga verde *Halimeda incrassata* y el alga roja *Alsidium triquetrum* son las más estudiadas. Las familias más representadas en estos estudios incluyeron algas verdes (Halimedaceae y Ulvaceae), pardas (Dictyotaceae y Sargassaceae) y rojas (Galaxauraceae, y Rhodomelaceae). Además, el análisis bibliográfico evidenció que los extractos crudos o sus fracciones químicas mostraron 13 actividades biológicas distintas en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*, entre las más relevantes se encuentran: antioxidante, neuroprotectora, hepatoprotectora, antiviral, antiinflamatoria y analgésica. Estas actividades generalmente fueron atribuidas a la acción individual y/o combinada de metabolitos primarios y secundarios identificados por métodos cualitativos y cuantitativos en las especies analizadas. Los resultados antes referidos evidencian el alto valor de las macroalgas del litoral cubano como fuente de extractos bioactivos, los cuales pueden tener un amplio alcance en la industria biofarmacéutica nacional.

Palabras clave: *compuestos bioactivos, extractos de macroalgas, antioxidante, antiinflamatorio, actividad citoprotectora.*

Abstract

Seaweeds are considered an attractive biotechnological source of novel metabolites with diverse pharmacological properties. In this sense, research developed in Cuba has focused on a limited number of species and biological activities. Considering the biodiversity of this resource on the Cuban coast, this work aimed to provide information available to date on the potential use of Cuban seaweeds as a natural source of bioactive extracts of pharmacological interest. The bibliographic documentary research comprised the analysis and interpretation of the scientific information published on the pharmacological uses of Cuban seaweeds. Seventy-five percent of the published studies correspond to the first fifteen years of the present century. From 1989 to the date, 48 species were evaluated, representing 8.2% of the total richness of marine macroalgae described for Cuba. Among them, the red alga *Alsidium triquetrum* and the green alga *Halimeda incrassata* are the most studied species. The families most represented in these studies included green (Halimedaceae and Ulvaceae), brown (Dictyotaceae and Sargassaceae), and red (Galaxauraceae and Rhodomelaceae) seaweeds. In addition, the bibliographic analysis exhibited that the crude extracts or their chemical fractions showed 13 different biological activities, in experimental models *in vitro* and *in vivo*, from which the antioxidant, neuroprotective, hepatoprotective, antiviral, anti-inflammatory, and analgesic activities were the most relevant. These activities generally were attributed to the individual and/or combined action of primary and secondary metabolites identified by qualitative and quantitative methods in the analyzed species. The previously referred results evidence the high value of seaweeds from the Cuban coast as a source of bioactive extracts, which can have a broad scope in the national biopharmaceutical industry.

Keywords: *bioactive compounds, seaweed extracts, antioxidant, anti-inflammatory, cytoprotective activity.*

Article Info: Received – 2 February 2023 // Received in revised form – 28 March 2023 //

Accepted – 22 May 2023 // Published – 15 June 2023

1. Introducción

Los ecosistemas marinos cubanos representan una fuente poco explorada y de gran potencial en la búsqueda de nuevas moléculas de interés biomédico, debido a su extensión y diversidad de especies que en ellos habitan (Valdés-Iglesias *et al.*, 2003; Nuñez *et al.*, 2006). Entre dicha diversidad, las macroalgas poseen gran importancia como productores primarios a

causa de su actividad fotosintética. Estos organismos son considerados talófitos debido a su organización multicelular sencilla y su escasa o nula diferenciación celular y tisular (Lee, 2008). Taxonómicamente se clasifican en base a criterios filogenéticos, bioquímicos y celulares en tres grupos o *phyla*: Chlorophyta (algas verdes), Ochrophyta, Phaeohycae (pardas) o Rhodophyta (rojas) (Guiry y Guiry, 2022).

Las macroalgas marinas representan un recurso abundante, renovable y diverso en metabolitos con estructuras químicas funcionales, distintas a las encontradas en las plantas terrestres. Esto se debe a las condiciones ecológicas únicas y variadas donde han evolucionado (Stengel *et al.*, 2011; Priyanka *et al.*, 2022). En consecuencia, han atraído la atención del área de la biotecnología y la bioprospección debido a sus numerosas propiedades y aplicaciones en la industria farmacéutica, cosmética y alimenticia (Salehi *et al.*, 2019). Sus efectos antioxidantes, citoprotectores, antiinflamatorios, antitumorales, hipolipemiantes, anticoagulantes y antimicrobianos se encuentran entre las actividades biológicas más reconocidas y estudiadas (Menéndez *et al.*, 2010; Vidal *et al.*, 2021; Priyanka *et al.*, 2022). Estas actividades biológicas son atribuidas al amplio espectro de metabolitos primarios y secundarios presentes en las macroalgas (Stengel *et al.*, 2011; Salehi *et al.*, 2019). Los primeros, intervienen directamente en las funciones vegetativas y reproductivas de las algas e incluyen carbohidratos, proteínas, lípidos, pigmentos y vitaminas. Los segundos, participan en funciones no esenciales relacionadas con la interacción alga-ambiente y comprenden alcaloides, terpenos, esteroides, quinonas, compuestos fenólicos, policétidos, péptidos cíclicos, entre otros (Stengel *et al.*, 2011; Lomartire *et al.*, 2021; Cordero *et al.*, 2022; Priyanka *et al.*, 2022). La presencia y cantidad de estas moléculas en los extractos de macroalgas depende de la especie, sitio de cosecha, estación, condiciones del hábitat y métodos de extracción (Valdés-Iglesias *et al.*, 2003; Stengel *et al.*, 2011; Salehi *et al.*, 2019). En Cuba, se han registrado más de 500 especies de macroalgas marinas, de ellas

205 son verdes, 75 pardas y 299 rojas (Suárez *et al.*, 2014). Estas especies constituyen un recurso natural atractivo debido a la posibilidad de utilizar su biomasa, acumulada anualmente por recalo en las costas del país o producida en sistemas de cultivo intensivo (Tabla 1). Estas fuentes primarias de biomasa son una alternativa a la explotación de las poblaciones naturales (poda *in situ*) que en otros países del continente ha provocado una disminución significativa del recurso (Moreira, 2006).

Las primeras investigaciones sobre el valor de uso de las macroalgas cubanas se concentraron en la obtención de ficocoloides (alginatos, agar y carragenanos), abonos y suplementos alimenticios para la producción pecuaria (Suárez *et al.*, 2014). A partir de la década de los 80's, el interés en este recurso marino se encaminó a la evaluación de su potencial químico-farmacológico (Nuñez *et al.*, 2006). Sin embargo, a pesar de la amplia diversidad de macroalgas existente en el litoral cubano, los trabajos científicos publicados en este campo de estudio son insuficientes, ya que se han centrado en un número reducido de especies y de actividades biológicas. Asimismo, no existen en el mercado nacional productos farmacéuticos elaborados a partir de macroalgas distribuidas en el litoral cubano (Gutiérrez *et al.*, 2017).

En los últimos años, el interés de la comunidad científica en los metabolitos de las algas ha incrementado debido a sus propiedades nutritivas y efectos beneficiosos adicionales para la salud humana (Gutiérrez *et al.*, 2017; Ganesan *et al.*, 2019; Lomartire *et al.*, 2021). Además, representan una fuente promisoría de nuevos fármacos complementarios para la recuperación y/o prevención de ciertas enfermedades debido a su origen natural,

seguridad y bajo costo en comparación con los medicamentos sintéticos (Vidal *et al.*, 2021; Cordero *et al.*, 2022; Priyanka *et al.*, 2022). Tomando en consideración que el amplio valor terapéutico de las algas apertura nuevas oportunidades para

estudios experimentales y clínicos, el objetivo de esta revisión es proveer información disponible hasta la fecha sobre el uso potencial de las macroalgas marinas cubanas como fuente natural de extractos bioactivos de interés farmacológico.

Tabla 1. Estudios sobre la disponibilidad de biomasa de macroalgas marinas que se distribuyen en la costa cubana a partir de tres fuentes primarias: poblaciones naturales*, arribazones** o cultivo *in situ****.

Especies	Localidades	Biomasa disponible
<i>Alsidium triquetrum</i> (S.G.Gmelin) Trevisan = <i>Bryothamnion triquetrum</i> (S.G.Gmelin) M.Howe ¹	Litoral este de La Habana	El método de las bolsas de malla suspendidas produjo un incremento en biomasa de 20.5 g m ⁻¹ día ⁻¹ , con una densidad media de siembra de 200 g m ⁻¹ ****
<i>Gracilaria blodgettii</i> Harvey ²	Bahía de Cienfuegos	Durante un año se estimó 1069 t de biomasa fresca en 15 bancos naturales que ocupaban un área total aproximada de 1 km ² *
<i>Sargassum</i> spp. ³	Costa Norte: zonas Habana-Matanzas y Sabana-Camagüey Costa Sur: zonas Batabanó-Canarreos y Suroriental	Durante cuatro años se acumularon 15415 t km ⁻² de biomasa seca, con una media anual de 3265 y 12150 t km ⁻² para la costa Norte y Sur, respectivamente**
<i>Sargassum fluitans</i> (Børgesen) Børgesen y <i>Sargassum natans</i> (Linnaeus) Gaillon ⁵	Playas del litoral este de La Habana: Tarará, Cojímar, Bacuranao, Mégano y Santa María	Durante un año la biomasa seca acumulada fue 1372 kg en un área de 1.5 km ² **
<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus= <i>Ulva fasciata</i> Delile ⁴	Litoral oeste de La Habana, desde el río Quibú hasta el río Jaimanitas	La biomasa máxima en la desembocadura de los ríos Quibú, Jaimanitas y la zona intermedia fue de 707.2, 454.02 y 266.56 g m ⁻² , respectivamente*

Fuente: ¹ Areces y Soberats (1992); ² León *et al.* (2002); ³ Moreira *et al.* (2006); ⁴ Mallo *et al.* (2007); ⁵ Torres-Conde y Martínez-Daranas (2020).

2. Consideraciones generales sobre el potencial farmacológico de las macroalgas cubanas

En el presente trabajo se analizaron 35 artículos de investigación que evaluaron el uso farmacológico de macroalgas marinas cubanas, de los cuales el 75% se concentraron en el primer quindenio del presente siglo (Figura 1). Además, se

consultaron 21 fuentes bibliográficas (artículos de revisión, originales y capítulos de libro) como complemento a la información presentada. Estos estudios, en su mayoría, se han desarrollado con macroalgas colectadas en la zona litoral de La Habana (provincia capital de Cuba), lo cual puede deberse a que existe mayor concentración en esta región de ficólogos e instituciones con esta línea de investigación (Suárez *et al.*, 2014). En este sentido, la Universidad de Las Habana (UH) y el Instituto de Ciencias del Mar (ICIMAR), son las instituciones con

mayor aporte al conocimiento científico sobre el valor farmacológico de este recurso marino (Figura 2). En especial, el 54% de los artículos de investigación consultados en este trabajo (datos no mostrados) corresponden al Grupo de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Biología de la UH, quienes en

colaboración con el Laboratorio de Lípidos de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Sao Paulo (Brasil), han realizado investigaciones acerca de las macroalgas marinas como fuentes naturales de antioxidantes y su relación con la neuro y hepatoprotección (Vidal *et al.*, 2021).

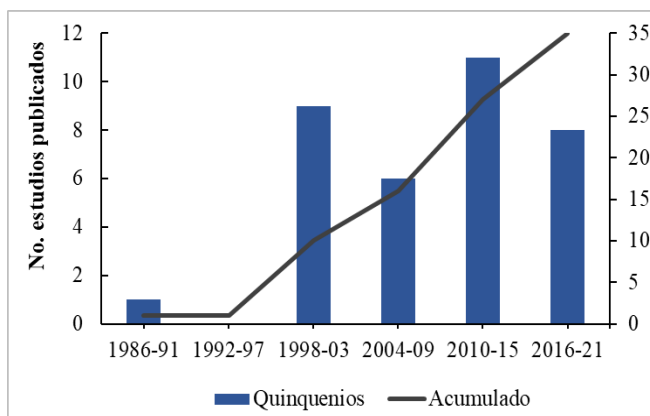


Figura 1. Artículos publicados sobre el potencial farmacológico de las macroalgas marinas cubanas en el periodo 1986-2021.

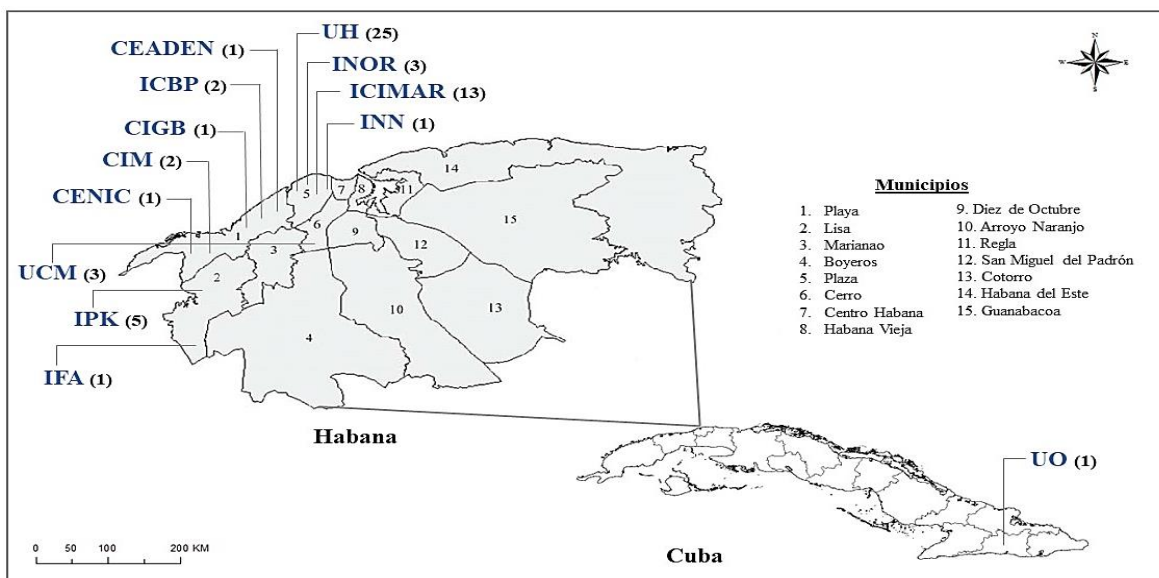


Figura 2. Distribución de los artículos publicados según la afiliación de los autores (1986-2021). CEADEN: Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear ; CIGB: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología; CIM: Centro de Inmunología Molecular; CENIC: Centro Nacional de Investigaciones Científicas; ICBP: Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”; ICIMAR: Instituto de Ciencias del Mar; INN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; INOR: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; IPK: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”; UCM: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; UH: Universidad de La Habana; UO: Universidad de Oriente.

Por otro lado, se han explorado 48 especies de macroalgas que constituyen el 8.2% del total de especies descritas para Cuba. El 42% de las especies pertenece al grupo de las algas rojas, mientras que los grupos de las algas verdes y pardas están representados de igual manera por el 29% (Figura 3A). Las familias más abundantes en estos estudios incluyeron en algas verdes, las familias Halimedaceae y Ulvaceae; en pardas las familias Dictyotaceae y Sargassaceae y en las rojas las familias Galaxauraceae, y Rhodomelaceae (Figura 3B). Por su parte,

las especies de mayor interés han sido el alga verde *Halimeda incrassata* y el alga roja *Alsidium triquetrum* con el 23 y 26% de los estudios de bioprospección farmacológica publicados hasta la fecha, respectivamente (Tabla 2). La primera, está distribuida en todas las zonas de la plataforma cubana y puede ser abundante en ciertas localidades con fondos fangoso-arenosos. La segunda, se distribuye en toda la costa norte y algunas zonas de la costa sur, creciendo sobre rocas expuestas a un oleaje moderado, o en aguas someras (Suárez *et al.*, 2014).

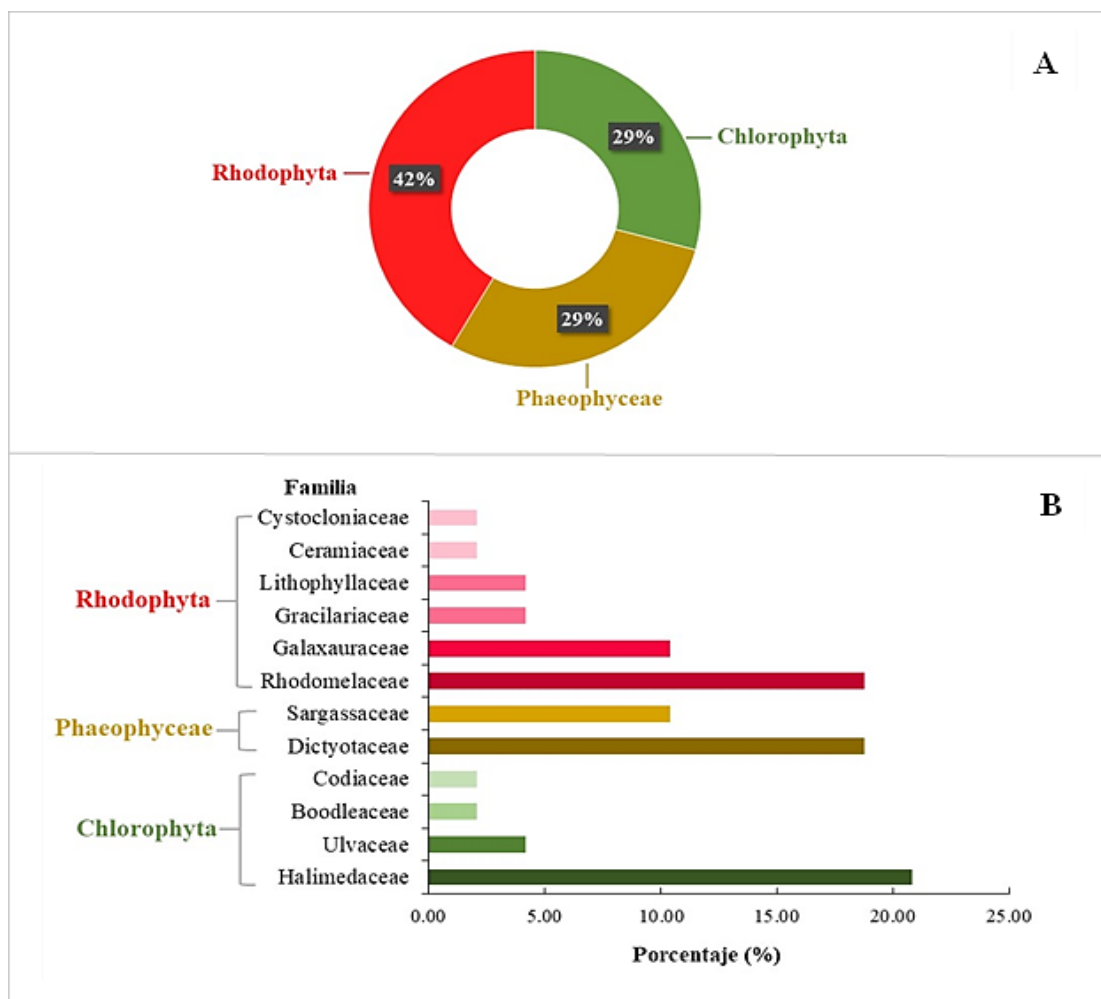


Figura 3. Porcentaje de especies de macroalgas marinas cubanas evaluadas con fines farmacológicos por categorías taxonómicas: (A) divisiones y (B) familias.

También, la información científica consultada comprendió un total de 13 actividades biológicas que incluyen: antioxidante (32%), neuroprotectora (14%), antiinflamatoria y analgésica (12%), hepatoprotectora (12%), antiviral (8%), antitumoral (4%), ateroprotectora (4%), sedación (4%) y otras (10%) (Tabla 2, Figura 4). Estas actividades fueron ensayadas a nivel de extractos crudos (acuosos, metanólicos, etanólicos, o una combinación) y/o fracciones orgánicas (polares o apolares) de las macroalgas. La mayoría de los estudios relaciona el potencial farmacológico de las especies evaluadas con ciertas familias de metabolitos primarios y secundarios identificados por métodos colorimétricos y cromatográficos simples (e.g., cromatografía en capa delgada o

cromatografía de gases), entre los que destacan: polisacáridos, ácidos grasos, pigmentos, compuestos fenólicos, terpenos y esteroides. No obstante, en un estudio se caracterizó la estructura molecular y la actividad biológica específica de un metabolito aislado de la biomasa algal (Fernández *et al.*, 1989).

En la Tabla 2, se muestran de manera sintetizada las propiedades biológicas de macroalgas marinas cubanas mediante diversos métodos de estudio y los metabolitos referidos como responsables de las actividades biológicas evidenciadas. En las secciones siguientes, se discuten los resultados principales de las actividades biológicas más evaluadas en modelos experimentales *in vitro* y/o *in vivo*.

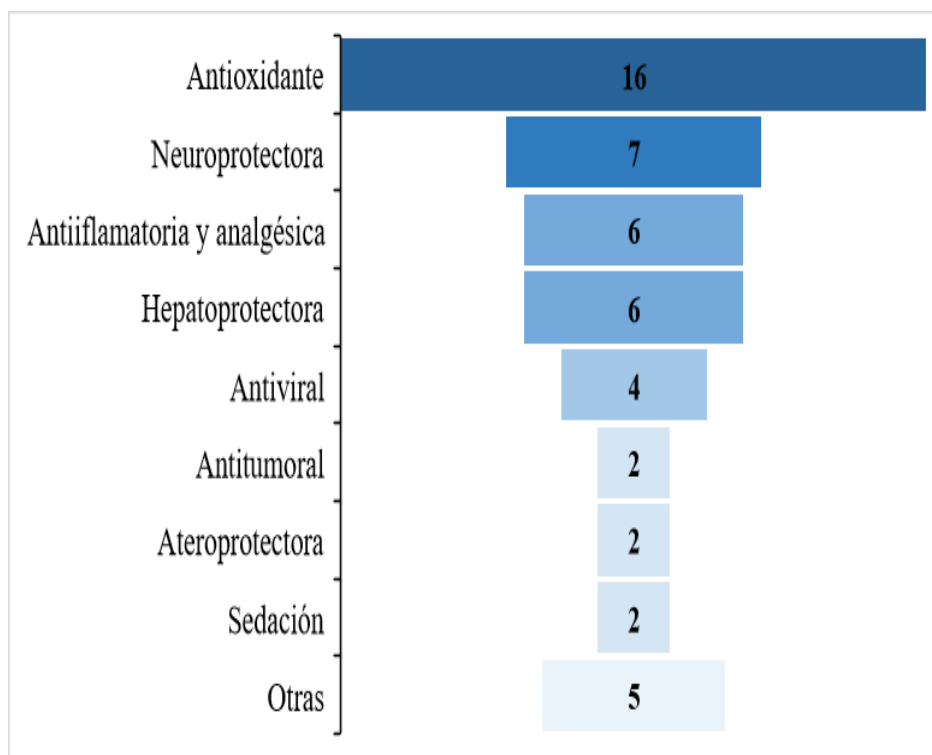


Figura 4. Cantidad de artículos publicados según la actividad biológica evidenciada en macroalgas marinas cubanas. La categoría "otras" incluye actividades biológicas evaluadas una vez en la literatura consultada: antiplasmodial, citotóxica, antígenotóxica, ansiolítica y anticonvulsivante.

Tabla 2. Propiedades farmacológicas de macroalgas marinas que se distribuyen en la costa cubana. Estudios *in vitro**, *in vivo*** o ambos***.

Especies	Actividad biológica	Metabolitos bioactivos identificados	Principales resultados
Chlorophyta			
<i>Halimeda incrassata</i> (J.Ellis) J.V. Lamouroux ¹⁻⁸	Antioxidante*** Neuroprotectora** Citotóxica* Hepatoprotectora** Antiaterogénica* Genotóxica*	Ácido salicílico y ferúlico, flavonoides, carotenoides, polisacáridos, ácido oleico, ácido palmítico y ácido eicosatrienoico	-Reduce la producción de EROs -Capacidad secuestrante de DPPH•, O ₂ • y OH• -Capacidad quelante de Fe ³⁺ - Excelente actividad antioxidante en el modelo β -Caroteno-ácido linoleico -Reduce los niveles de TBARS sérico, hepático y cerebral -Aumento de la actividad CAT -Protección contra la muerte neuronal -Toxicidad moderada en el modelo <i>Artemia salina</i> -Inhibe la oxidación de LDL -Reduce la migración de células musculares lisas -Efecto clastogénico en ADN plasmídico
<i>Halimeda opuntia</i> (Linnaeus) J.V. Lamouroux ^{2, 9-12}	Citotóxica** Antitumoral* Antioxidante*** Hepatoprotectora**	Ácido salicílico, pirogálico, cafeico, gálico, cinámico, <i>p</i> -cumárico, sináptico	-Toxicidad moderada en el modelo <i>Artemia salina</i> -Positivo a la prueba de intercalante de ADN -Capacidad secuestrante de DPPH• -Reduce los niveles de TBARS cerebral y hepático - Excelente actividad antioxidante en el modelo β -Caroteno-ácido linoleico -Capacidad inhibitoria de la hemólisis inducida por AAPH -Aumenta la expresión génica de las actividades CAT y SOD
<i>Halimeda monile</i> (J.Ellis & Solander) J.V.Lamouroux ^{9,10,13,14}	Antioxidante*** Hepatoprotectora** Neuroprotectora*	Ácido salicílico, pirogálico, cafeico, cinámico, gálico, <i>p</i> -cumárico, sináptico, flavonoides, clorofilas <i>a</i> y <i>b</i> , carotenos y terpenoides	-Capacidad secuestrante de DPPH• - Buena actividad antioxidante en el modelo β -Caroteno-ácido linoleico -Excelente poder reductor férrico -Aumenta la expresión génica de las actividades CAT y SOD -Reduce los niveles de TBARS sérico, hepático y cerebral -Incrementa el nivel de glutatión hepático
<i>Ulva lactuca</i> Linnaeus = <i>Ulva fasciata</i> Delile ^{2,15,16}	Antitumoral* Antioxidante*** Quimioprotectora*** Antigenotóxica** Hepatoprotectora**	Ácido azelaico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico y su etil éster, acetona hexahidrofarnesil, clorofila <i>b</i> y carotenoides	-Positivo a la prueba de intercalante de ADN -Capacidad secuestrante de DPPH• y ABTS• -Inhibe la peroxidación lipídica -Reduce niveles séricos de biomarcadores de estrés oxidativo: MDA, AOPP y peróxidos de lípidos -Reduce niveles de IL-1 β y TNF- α -Disminuye la inducción de micronúcleos -Protege del daño tisular hepático -Reduce la actividad/expresión hepática de CYP1A1

Tabla 2. Continuación

Phaeophyceae			
<i>Dictyopteris justii</i> J.V. Lamouroux ^{2,17}	Antiinflamatoria y analgésica** Citotóxica** Antitumoral*		-Reduce las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones -Inhibe el edema de la pata de ratas inducido por carragenina -Toxicidad moderada en el modelo <i>Artemia salina</i> -Positivo a la prueba de intercalante de ADN
<i>Dictyota</i> sp. ¹⁸	Antiinflamatoria y analgésica**		-Reduce las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones -Inhibe el edema de la pata de ratas inducido por aceite de croton
<i>Dictyota mertensii</i> (C. Martius) Kützing ^{2,17}	Antiinflamatorio* Antitumoral*		-Inhibe la fosfolipasa A ₂ -Positivo a la prueba de intercalante de ADN
<i>Dictyota pinnatifida</i> Kützing ¹⁸	Sedación y Ansiolítica**	Flavonoides, saponinas, terpenos	-Disminuye la actividad exploratoria de ratones -Aumenta el tiempo de sueño barbitúrico -Positivo a la prueba de esconder esferas
<i>Turbinaria turbinata</i> (Linnaeus) Kuntze ¹⁸	Sedación y Ansiolítica**	Flavonoides, saponinas, terpenos	-Disminuye la actividad exploratoria de ratones -Aumenta la latencia del sueño barbitúrico -Positivo a la prueba de esconder esferas
<i>Sargassum fluitans</i> (Børgesen) Børgesen ¹⁹	Antiviral*	Quinonas, proantocianidinas, catequinas, triterpenos polares, taninos hidrolizables	-No resulta tóxico en la línea celular Vero -Inhibe de forma potente la replicación de Echovirus 9
<i>Dyctiota</i> sp., <i>Turbinaria</i> sp. y <i>Sargassum</i> sp. ²⁰	Sedación y Anticonvulsiva**		-Reduce la actividad exploratoria -Disminuye la convulsión tónica inducida por choque eléctrico -Positivo al ensayo de evitación activa
Rhodophyta			
<i>Alsidium triquetrum</i> (S.G.Gmelin) Trevisan= <i>Bryothamnion triquetrum</i> (S.G.Gmelin) M.Howe ^{11,2,8,12,21-25}	Neuroprotectora* Antioxidante*** Antitumoral* Genotóxica* Hepatoprotectora**	Carotenos, ácido ascórbico, ácido <i>p</i> -cumárico, <i>t</i> -cinámico y ferúlico, compuestos bromados, selenio y zinc	-Protege contra la muerte neuronal -Reduce la producción de EROs -Capacidad secuestrante de DPPH•, O ₂ • y OH• -Capacidad quelante de Fe ³⁺ -Excelente poder reductor férrico -Excelente actividad antioxidante en el modelo β -Caroteno-ácido linoleico -Inhibe la peroxidación lipídica en células cerebrales -Capacidad inhibitoria de la hemólisis inducida por AAPH -Positivo a la prueba de intercalante de ADN -Efecto clastogénico en ADN plasmídico -Disminuye los niveles de TBARS y glutatión hepático. -Reduce los niveles séricos de las actividades ASAT y ALAT -Aumenta la expresión génica de la actividad CAT

Tabla 2. Continuación (**Rhodophyta**)

<i>Dichotomaria obtusata</i> (J.Ellis & Solander) Lamarck ^{26,27}	Antiinflamatoria y analgésica**	Compuestos lactónicos, triterpenos, flavonoides esteroides	y -Inhibe el edema de la oreja de ratón inducido por aceite de croton -Reduce las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones -Inhibe la fosfolipasa A ₂
<i>Galaxaura rugosa</i> (J.Ellis & Solander) J.V.Lamouroux ^{2,28}	Antitumoral* Antiinflamatoria y analgésica**	Alcaloides, triterpenos, esteroides, aminoácidos, azúcares reductores, compuestos lactónicos	-Positivo a la prueba de intercalante de ADN -Inhibe el edema de la oreja de ratón inducido por aceite de croton -Reduce las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones
<i>Gracilaria domingensis</i> (Kützting) Sonder ex Dickie ²⁹	Antitumoral**	Polisacárido tipo agar formado por residuos (1→3) β-D-galactopiranosil 6-sulfato y (1→4) 3,6-anhidro-α-l-galactopiranosil	- Inhibición del trasplante del carcinoma de ascitis de Ehrlich
<i>Laurencia obtusa</i> (Hudson) J.V. Lamouroux ^{2,30-32}	Antitumoral* Antiplasmoidal** Antiviral*	Esteroides, alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos, compuestos lactónicos y halogenados, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, acetogeninas	-Positivo a la prueba de intercalante de ADN -Actividad inhibidora del crecimiento <i>in vitro</i> de <i>Plasmodium falciparum</i> -No resulta tóxico en las células MDCK -Actividad <i>in vitro</i> frente a virus influenza B, A (H3N2) y A (H1N1) -Inhibe la replicación <i>in vitro</i> de los virus HHV ₁ y HHV ₂
<i>Tricleocarpa fragilis</i> (Linnaeus) Huisman & R. A. Townsend ³³	Antiviral*		-No resulta tóxico en las células MDCK -Inhibe la replicación <i>in vitro</i> de los virus influenza A(H1N1) y A(H3N2)
<i>Laurencia</i> sp., <i>Acanthophora</i> sp. y <i>Gracilaria</i> sp. ³⁴	Antiinflamatoria y analgésica**		-Inhibe el edema de la oreja de ratón inducido por aceite de croton -Reduce las contorsiones inducidas por ácido acético en ratones

Fuente: ¹ Fallarero *et al.* (2003); ² Valdés-Iglesias *et al.* (2003); ³ Rivero *et al.* (2003); ⁴ Fallarero *et al.* (2004); ⁵ Vidal *et al.* (2011); ⁶ Costa-Mugica *et al.* (2013); ⁷ Vidal *et al.* (2017); ⁸ Sánchez-Lamar *et al.* (2017); ⁹ Portari-Mancini *et al.* (2018); ¹⁰ Vidal *et al.* (2009); ¹¹ de Oliveira e Silva *et al.* (2012); ¹² Díaz *et al.* (2015); ¹³ Mancini-Filho *et al.* (2009); ¹⁴ Batista-González *et al.* (2011); ¹⁵ Rodeiro *et al.* (2015); ¹⁶ Delgado-Roche *et al.* (2019); ¹⁷ Llanio *et al.* (1998); ¹⁸ Llanio *et al.* (2003b); ¹⁹ Garateix *et al.* (2003); ²⁰ Ponce-Rey *et al.* (2018); ²¹ García *et al.* (2003); ²² Vidal *et al.* (2001); ²³ Fallarero *et al.* (2006); ²⁴ Vidal *et al.* (2006); ²⁵ Vidal *et al.* (2019); ²⁶ Vidal *et al.* (2021b); ²⁷ Vázquez *et al.* (2011); ²⁸ García *et al.* (2013); ²⁹ Duménigo *et al.* (2014); ³⁰ Fernández *et al.* (1989); ³¹ Mendiola *et al.* (2005); ³² Pérez-Riverol *et al.* (2014); ³³ Rojas *et al.* (2016); ³⁴ Pérez-Rivero *et al.* (2014); ³⁵ Llanio *et al.* (2003a).

Leyenda: EROs: especies reactivas del oxígeno; DPPH: radical 1,1-difenil-2-picrilhidracil; TBARS: sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico; AAPH: 2,2'-Azobis(2-metilpropionamida) dihidrocloruro; CAT: catalasa; SOD: superóxido dismutasa; ABTS: radical 2, 2'-Azinobis-3-etil- benzo- tiazolina-6-ácido sulfónico; MDA: malondialdehído; AOPP: productos proteicos de oxidación avanzada; IL-1β: interleucina-1; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; CYP1A1: refiere a una enzima del complejo citocromo P450 y al gen que regula su síntesis; ASAT: aspartato transaminasa; ALAT: alanina transaminasa; MDCK: células de riñón canino de Madin-Darby.

3. Actividad antioxidante y hepatoprotectora

En la actualidad se ha incrementado el interés por los extractos vegetales como fuentes de antioxidantes naturales, al prevenir el daño celular por inactivación de las especies reactivas del oxígeno (EROs), interrupción de la peroxidación lipídica y quelación de metales activos desde el punto de vista redox (Batista-González *et al.*, 2012; Vidal *et al.*, 2021a). En este contexto, las algas constituyen excelentes candidatos para la obtención de entidades químicas con propiedades antioxidantes (Salehi *et al.*, 2019; Lomartire *et al.*, 2021; Priyanka *et al.*, 2022).

El alga roja *Alsidium triquetrum* ("sin" *Bryothamnion triquetrum*) es una especie común y abundante que crece en aguas poco profundas con fondos rocosos (Areces y Soberats, 1992; Suárez, 2005). La actividad antioxidante de los extractos acuosos de esta especie ha sido estudiada usando diferentes técnicas experimentales *in vitro*: (i) ensayo de actividad secuestradora de radicales 1,1-difenil-2-picrilhidracil (DPPH[•]), O₂[•] y OH[•], (ii) poder reductor, (iii) ensayo del β-caroteno-ácido linoleico, (iv) quelación del hierro, (v) capacidad inhibitoria de la peroxidación lipídica espontánea y (vi) capacidad inhibitoria de la hemólisis inducida por AAPH^{•-} (dihidrocloreuro de 2,2-azobis (2-metil-amidinopropano) (Fallarero *et al.*, 2003; Fallarero *et al.*, 2006; Vidal *et al.*, 2006; Díaz *et al.*, 2015; Vidal *et al.*, 2019; Vidal *et al.*, 2021b).

El extracto acuoso de *A. triquetrum* inhibió la formación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés) durante la lipoperoxidación espontánea de

homogeneizados de cerebro de rata, con una concentración inhibitoria media (CI₅₀) de 23.3 μg mL⁻¹ (Vidal *et al.*, 2001). En otro estudio, el extracto acuoso de la especie (1:4 peso/volumen) mostró porcentajes de inhibición (PI) del radical DPPH[•] y de la oxidación del sistema β-caroteno-ácido linoleico del 38 y 12%, respectivamente. En adición, el extracto presentó capacidad para unir Fe y secuestrar radicales O₂[•] y OH[•] de un modo dependiente de su concentración con valores de CI₅₀ del 0.37, 0.36 y 2.11 mg mL⁻¹, respectivamente (Vidal *et al.*, 2006). Otros autores observaron que el extracto acuoso de *A. triquetrum* (1:5 peso/volumen) presentó mayor capacidad de reducir el estado de transición del hierro a partir de 5 mg mL⁻¹, mientras que los valores de CI₅₀ para la actividad secuestrante del radical DPPH[•] y la peroxidación lipídica espontánea en el homogeneizado de cerebro de rata fueron de 1.35 ± 0.09 y 4.96 ± 0.37 mg mL⁻¹. Del mismo modo, el extracto inhibió el 35% de la hemólisis de los eritrocitos provocada por el radical libre AAPH[•] a una concentración de 12 mg mL⁻¹ (Díaz *et al.*, 2015).

Los estudios antes mencionados describieron una relación directa entre el contenido de compuestos fenólicos de los extractos acuosos de *A. triquetrum* y los efectos evaluados, particularmente relacionados con la presencia de ciertos ácidos fenólicos (como *p*-cumárico, *t*-cinámico y ferúlico), ácido ascórbico y carotenoides (Díaz *et al.*, 2015; Vidal *et al.*, 2001; Fallarero *et al.*, 2006; Vidal *et al.*, 2021b). Por otra parte, el extracto acuoso de la especie contiene cantidades apreciables de selenio, mineral para el que se han referido efectos antioxidantes (Vidal *et al.*, 2006).

El extracto acuoso del alga verde *Halimeda incrassata* exhibió entre 16 especies de macroalgas analizadas, la actividad antioxidante más alta en la inhibición de TBARS, formadas durante la peroxidación lipídica espontánea de homogeneizados de cerebro de rata con un CI_{50} de 0.340 mg mL^{-1} . El extracto a una concentración de 0.5 mg mL^{-1} también disminuyó la generación *in vitro* de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) mediante dos rutas metabólicas distintas que involucran los ácidos glutámico y malónico (Rivero *et al.*, 2003). Otros estudios encontraron que el extracto acuoso de esta especie reduce la producción intracelular de EROs frente al estrés oxidativo inducido por H_2O_2 y metilmercurio (MeHg) en células hipotálamicas de ratón GT1-7 (Fallarero *et al.*, 2003; Fallarero *et al.*, 2004). Las fracciones hidrofílicas y lipofílicas obtenidas de *H. incrassata*, se estudiaron utilizando el ensayo de β -caroteno-ácido linoleico. Los valores más altos de actividades antioxidantes (>90%) se encontraron en las diferentes fracciones polares representadas por ácidos fenólicos libres y ésteres solubles de ácidos fenólicos, identificados y cuantificados mediante cromatografía de gases (Vidal *et al.*, 2011)

Otro estudio evaluó las propiedades antiaterogénicas (proteger contra el desarrollo de aterosclerosis) asociadas a la actividad antioxidante de los extractos hidrofílicos (acuoso y fracción de ácidos fenólicos libres) de *H. incrassata*. El extracto del alga inhibió la oxidación de la desoxirribosa en presencia ($CI_{50} = 1.91 \pm 0.09 \text{ mg mL}^{-1}$) o ausencia ($IC_{50} = 2.95 \pm 0.01 \text{ mg mL}^{-1}$) de EDTA. Además, condujo a una reducción de aproximadamente el 50% en los niveles de TBARS en el hígado de ratas con daño hepático. El extracto

también aumentó la actividad enzimática catalasa y la expresión génica asociada a la síntesis de esta enzima en comparación con el grupo control. Por ende, el pretratamiento con el extracto de *H. incrassata* resultó en una defensa antioxidante mejorada. Adicionalmente, las propiedades antiaterogénicas se estudiaron en la inhibición de la oxidación de lipoproteínas LDL mediada por Cu^{2+} o HRP/ H_2O_2 , captación de radicales libres y quelación de iones metálicos, la cual fue dependiente de la concentración. Por último, la actividad antioxidante analizada en el sobrenadante celular y por quimioluminiscencia, mejoró en los macrófagos y el grado de lipoperoxidación celular disminuyó significativamente (Vidal *et al.*, 2017).

También se han evaluado en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* las capacidades antioxidantes de distintas fracciones polares de los ácidos fenólicos de las especies de algas verdes *Halimeda opuntia* y *Halimeda monile*: ácidos fenólicos libres (AFL), ésteres solubles de ácidos fenólicos (ESAF) y ésteres insolubles de ácidos fenólicos (EIAF) (Mancini-Filho *et al.*, 2009; Vidal *et al.*, 2009; Batista-González *et al.*, 2012; de Olivera e Silva *et al.*, 2012).

En este sentido, las fracciones AFL, ESAF y EIAF de *H. opuntia* y *H. monile* con cantidades de $40 \mu\text{g}$ de fenoles totales, resultaron en valores máximos de actividad antioxidante (86.1-88.6%) con el sistema β -Caroteno-ácido linoleico (Vidal *et al.*, 2009). Por su parte, Batista-González *et al.* (2012) demostraron que el tratamiento de ratas con daño hepático inducido por tetracloruro de carbono (CCl_4) con dos fracciones polares de *H. monile* (extracto acuoso liofilizado y fracción AFL), resultó en niveles más bajos de TBARS en suero y mayores

concentraciones de glutatión hepático en comparación con el grupo tratado únicamente con CCl_4 . Además, se detectó por espectrofotometría un aumento significativo en la actividad catalasa después del tratamiento con las fracciones polares del alga. Resultados similares fueron descritos en otros dos trabajos con el mismo modelo experimental (ratas+ CCl_4), pero tratadas con fracciones de AFL obtenidas de *H. monile* o *H. opuntia*. Los autores observaron un incremento de la expresión y actividades génicas superóxido dismutasa y catalasa mediante la técnica molecular RT-PCR, lo que sugiere efectos inductores de las fracciones fenólicas del alga en ambas enzimas antioxidantes. Igualmente, los animales tratados con las fracciones AFL mostraron niveles más bajos de TBARS hepático que los cuantificados en el grupo control (Mancini-Filho *et al.*, 2009; de Olivera e Silva *et al.*, 2012). Por otro lado, el extracto acuoso liofilizado de *H. opuntia* (1:5 peso/volumen) manifestó una elevada capacidad secuestrante del radical DPPH $^{\bullet}$ (CI_{50} = 12.34 mg mL $^{-1}$), capacidad reductora del estado de transición del hierro (DO = 0.800), inhibición de la peroxidación lipídica (CI_{50} = 1.25 mg mL $^{-1}$) e inhibición de la hemólisis (82%) (Díaz *et al.*, 2015).

Los resultados descritos anteriormente respaldan la idea de que el género *Halimeda* es una excelente fuente de antioxidantes naturales hidrofílicos que podrían recomendarse para la prevención de alteraciones relacionadas con el estrés oxidativo (de Olivera e Silva *et al.*, 2017). Entre ellos destacan, ácidos fenólicos y cinámicos, carotenoides, clorofilas y terpenoides (Vidal *et al.*, 2001, Vidal *et al.*, 2009; Batista-González *et al.*, 2012). Los extractos hidroalcohólicos del alga verde *Ulva lactuca* (“sin” *U. fasciata*) se

evaluaron mediante el uso de ensayos de peroxidación lipídica, DPPH $^{\bullet}$ y 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolin-6-ácido sulfónico) (ABTS $^{+\bullet}$). Como resultado, el extracto mostró una actividad antioxidante moderada con valores de CI_{50} de 155.3 $\mu\text{g mL}^{-1}$ y un efecto máximo de 58.26% a la concentración de 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ en el ensayo DPPH $^{\bullet}$. Para el radical ABTS $^{+\bullet}$ el valor de CI_{50} fue de 240.4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ y el efecto máximo se observó a la misma concentración que el ensayo anterior. De acuerdo con estos resultados, *U. lactuca* inhibió la peroxidación lipídica cuando se agregó a homogeneizados de hígado, mostrando valores de CI_{50} de 259.4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (Vidal *et al.*, 2006).

En general, los extractos de algas marinas pueden contribuir a la protección de las células frente al estrés oxidativo de diferentes maneras: (i) actividad secuestradora de EROs antes de que inicien un daño específico (Rivero *et al.*, 2003; Fallarero *et al.*, 2003; Vidal *et al.*, 2009; Rodeiro *et al.*, 2015), (ii) capacidad quelante de metales pesados, que también está relacionada con la captación de radicales OH $^{\bullet}$ (Díaz *et al.*, 2015; Vidal *et al.*, 2017), (iii) promueven la defensas químicas antioxidantes (*e.g.*, enzimas, vitaminas C y E, y glutatión) que modulan positivamente la capacidad celular para afrontar la generación de niveles elevados de EROs y reparar los daños ocasionados (Concepción *et al.*, 2001; Vidal *et al.*, 2017; de Olivera e Silva *et al.*, 2017; Vidal *et al.*, 2021b).

Aun cuando los compuestos fenólicos predominan en los extractos de algas marinas, se sugiere que la actividad antioxidante también puede estar vinculada con la presencia de polisacáridos, pigmentos, terpenoides, ficobilinas y vitaminas (Mancini-Filho *et al.*, 2009; Priyanka *et al.*, 2022). Según

Vidal *et al.* (2021a), dentro del grupo de compuestos de naturaleza fenólica con actividad antioxidante, los subgrupos más interesantes son los ácidos fenólicos y los flavonoides debido a su presencia generalizada en los perfiles fitoquímicos de varias especies, y los florotaninos presentes exclusivamente en algas pardas. También, se considera que, debido a la composición química compleja de los extractos algales, los efectos antioxidantes pueden ser el resultado de la acción conjunta de varios metabolitos bioactivos con efectos aditivos y/o sinérgicos (Rivero *et al.*, 2003; Vidal *et al.*, 2006; Díaz *et al.*, 2015; Batista-González *et al.*, 2012; Vidal *et al.*, 2021b).

4. Actividad neuroprotectora

En la búsqueda de neurofármacos de origen natural, se realizó la evaluación neurofarmacológica de extractos etanólicos al 10% procedentes de las algas pardas *Dictyota pinnatifida* y *Turbinaria turbinata* sobre la conducta exploratoria, el tiempo de sueño inducido por tiopental y la prueba de esconder esferas. Con este propósito se utilizaron ratones de la línea OF-1 y se emplearon por vía oral concentraciones de 40, 200 y 1000 mg kg⁻¹. Los extractos de *D. pinnatifida* (40 mg kg⁻¹) y *T. turbinata* (200 y 1000 mg kg⁻¹) disminuyeron significativamente la actividad exploratoria, lo cual pudiera relacionarse con la presencia de terpenos en su composición química. En la prueba de tiempo de sueño la concentración de 1000 mg kg⁻¹ del extracto de *D. pinnatifida* produjo una potenciación significativa de su duración, mientras que la administración del extracto de *T. turbinata* (40 y 1000 mg kg⁻¹) no modificó la duración del tiempo del sueño, pero aumentó significativamente el período de

latencia. En la prueba de esconder esferas, la concentración de 1000 mg kg⁻¹ de ambos extractos disminuyó significativamente el número de esferas escondidas. Los resultados obtenidos sugieren que ambos extractos presentan efectos de sedación y ansiolíticos (Garateix *et al.*, 2003).

Un estudio similar realizó el tamizaje neurofarmacológico de siete extractos (acuosos e hidroetanólicos) de algas, de los cuales tres fueron efectivos a concentraciones de 1000 mg kg⁻¹ en ratones machos de las líneas Balb-c y OF-1. Las especies de algas pardas *Dyctiota* sp. y *Turbinaria* sp. disminuyeron significativamente la actividad exploratoria en un 34.9% y 41.6%, respectivamente; mientras que con *Sargassum* sp. se redujo la duración de las convulsiones tónicas inducidas por choque eléctrico en un 74.6%. Además, se profundizó en las propiedades farmacológicas de *Dyctiota* sp. empleando concentraciones de 125- 1000 mg kg⁻¹. Las concentraciones más altas estudiadas produjeron una disminución de la conducta motora (36%) en ratas hembras de la línea AXC y la actividad exploratoria se redujo a un 14% en ratones Balb-c y OF-1. En el modelo de evitación activa con concentraciones de 125 y 250 mg kg⁻¹ se observó un enlentecimiento del aprendizaje. Estos resultados sugieren la presencia de compuestos con efectos sedante y anticonvulsivante en los extractos evaluados (García *et al.*, 2003). El pretratamiento de cultivos de células hipotalámicas de ratón GT1-7 con los extractos acuosos de *H. incrassata* aumentó la viabilidad celular y redujo la producción de EROs después del estrés oxidativo generado por la exposición al H₂O₂ y cloruro de metilmercurio (MeHgCl) (Fallarero *et al.*, 2003; Fallarero

et al., 2004). Estos resultados sugieren que el extracto puede proteger contra la neurotoxicidad a través de mecanismos antioxidantes, particularmente aquellos involucrados en la oxidación del 2',7'-diclorofluoresceína (DCFH, por sus siglas en inglés) (Fallarero *et al.*, 2003). Otro estudio empleó el modelo de isquemia cerebral global en jerbos por oclusión de la carótida bilateral, para estudiar el efecto neuroprotector de esta alga. El tratamiento previo a la oclusión con 50, 100 o 200 mg kg⁻¹ del extracto acuoso (1:4 peso/volumen), condujo a una disminución estadísticamente significativa de la actividad locomotora y exploratoria inducida por la isquemia; sugiriendo una protección adicional *in vivo* probablemente por la actividad antioxidante (Rivero *et al.*, 2003).

Por otro lado, el extracto acuoso de *A. triquetrum* (1:4 peso/volumen) a la concentración de 0.50 mg mL⁻¹ aumentó 7.7 y 2.2 veces la supervivencia de células GT1-7 expuestas a la toxicidad por H₂O₂ y MeHgCl respectivamente, en comparación con las células no tratadas (Fallarero *et al.*, 2003). Igualmente, se empleó esta línea de células neuronales para analizar la capacidad neuroprotectora *in vivo* del extracto acuoso de *A. triquetrum* (concentraciones entre 50 y 800 mg mL⁻¹) y sus ácidos cinámicos (0.11– 1.82 mM para ácido ferúlico, 1.28– 20.40 mM para ácido *p*-cumárico y 0.08– 1.20 mM para ácido *trans*-cinámico) frente a la combinación de condiciones de hipoxia química (KCN 3mM) y aglucemia. Este estado fisiológico origina un traumatismo que imita algunos de los eventos isquémicos. El extracto protegió de la muerte celular producida por una agresión química severa (180 min) de hipoxia/aglucemia, y redujo la citotoxicidad y la producción temprana de

radicales libres provocada por una agresión leve (105 min). Los resultados mostraron que algunos de los efectos protectores del extracto están parcialmente relacionados con la presencia de ácido ferúlico, no siendo así con su contenido de glucosa. Debido a la baja actividad del extracto en el ensayo DPPH[•], se piensa que la neuroprotección ejercida por este se relaciona con su capacidad para reducir la generación de radicales libres por mecanismos diferentes a la eliminación directa de las entidades radicales (Fallarero *et al.*, 2006).

5. Actividad antiinflamatoria y analgésica

La actividad antiinflamatoria de diferentes extractos de macroalgas cubanas se ha evaluado mediante un modelo de inflamación aguda (test de edema de oreja o de la pata en ratones) y su efecto antinociceptivo a través de un modelo de nocicepción (test de contorsiones inducidas por ácido acético) (Llanio *et al.*, 1998; Llanio *et al.*, 2003b; Frías *et al.*, 2011; García *et al.*, 2013). Este último modelo experimental ha sido ampliamente utilizado como una herramienta para la evaluación de las propiedades analgésicas periféricas de nuevas sustancias y constituye un modelo típico de dolor inflamatorio visceral (Llanio *et al.*, 2003a). La presencia de irritación local provocada por el ácido acético en la cavidad peritoneal desencadena la síntesis y liberación de una variedad de mediadores como: bradicinina, sustancia P, PGI₂ y algunas citocinas como IL-1 β , IL-8 y TNF- α . Los mediadores antes mencionados pueden activar los nociceptores quimiosensibles que contribuyen al desarrollo del dolor

inflamatorio (Menéndez *et al.*, 2010; Duménigo *et al.*, 2014).

Los primeros acercamientos a las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de extractos procedentes de algas marinas cubanas fue el pesquisaje desarrollado por Llanio *et al.* (1998). Estos autores, administraron vía intraperitoneal en ratones (25 mg kg⁻¹) el extracto acuoso del alga parda *Dictyopteris justii* y obtuvieron una inhibición de las contorsiones equivalente al 88%. Así mismo, analizaron el efecto antinociceptivo del extracto acuoso del alga parda *Dictyota mertensii* y obtuvieron una inhibición de casi un 55% a la concentración única equivalente de 20 mg kg⁻¹. Además, *D. mertensii* en la concentración antes mencionada, se comportó como inhibidor de la enzima fosfolipasa A₂, involucrada en la producción del ácido araquidónico y, por consiguiente, en el metabolismo de las reacciones inflamatorias (Menéndez *et al.*, 2010).

En otro estudio, se evaluaron los extractos etanólicos (1:3 peso/volumen) de cuatro especies de algas rojas. *Acantophora* sp. y *Dictyota* sp. mostraron actividad antiinflamatoria al inhibir significativamente el edema de la oreja del ratón inducido por aceite de croton. Estos resultados sugieren que los extractos actuaron a nivel de la vía ciclooxigenasa, responsable de la formación de prostaglandinas, que son los eicosanoides predominantes en este modelo. Mientras que los extractos de *Laurencia* sp. 1 y *Dictyota* sp. fueron potentes analgésicos al inhibir las contorsiones inducidas por ácido acético en ratón al 82 y 96%, respectivamente. En el caso de *Laurencia* sp. 2 y *Gracilaria* sp. también inhibieron la respuesta en este modelo, pero con un

menor porcentaje (~50%) (Llanio *et al.*, 2003b).

Dichotomaria obtusata es un alga roja abundante en el litoral cubano que forma poblaciones altamente persistentes durante todo el año (Suárez, 2005). El extracto acuoso de esta especie inhibió el edema de oreja de ratón en concentraciones dependientes (12.5, 25 y 50 mg kg⁻¹) administradas vía intraperitoneal. Además, redujo significativamente las contorsiones abdominales en concentraciones orales (100, 200, 400, 800 mg kg⁻¹) e intraperitoneales (12.5, 25, 50 y 100 mg kg⁻¹) (Frías *et al.*, 2011). Por su parte, el extracto metanólico de *D. obtusa* inhibió el edema de forma dependiente de la concentración con una eficacia superior al 90% y una concentración efectiva media de 4.87 µg oreja⁻¹, mientras que la administración intraperitoneal presentó una actividad moderada. Finalmente, en la prueba de contorsiones, la administración intraperitoneal del extracto evidenció una fuerte actividad antinociceptiva (80.2%), mientras que la vía oral mostró una menor efectividad (García *et al.*, 2013). En conjunto, estos resultados sugirieron que los extractos evaluados de *D. obtusata* poseen actividad tanto antiinflamatoria como antinociceptiva periférica.

El efecto antiinflamatorio del extracto en diclorometano de *Galaxaura rugosa* a diferentes concentraciones (0.01, 0.125, 0.25, 0.5, 1 y 2 mg oreja⁻¹), también se estudió en el modelo de inflamación aguda de edema de la oreja inducido por aceite de croton, el cual ha demostrado ser sensible a los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). La administración del extracto vía tópica mostró un fuerte efecto inhibitorio del proceso inflamatorio. A partir de la concentración de 0.125 mg oreja⁻¹ se lograron porcentajes de inhibición de la reacción inflamatoria superiores al 40%.

La eficacia de la concentración 0.5 mg oreja⁻¹ superó la del fármaco de referencia indometacina (45.4%) evaluado a igual concentración, el cual es un inhibidor inespecífico de la COX. De este modo, el extracto en diclorometano presentó una inhibición dependiente de la concentración sobre la formación del edema, así como una alta eficacia, ya que mostró un efecto máximo inhibitorio muy cercano al 80%. Asimismo, se investigó su efecto analgésico mediante administración sistémica en el modelo de contorsiones inducidas por ácido acético al 0.8%. Como resultado se observó una potente disminución de la sensación dolorosa superior al 75% a las concentraciones de 6, 12.5, 25 y 100 mg kg⁻¹. Este hecho sugiere que algunos de los componentes del extracto interactúan con el metabolismo del ácido araquidónico, debido a que en ambos modelos utilizados hay una marcada implicación de los intermediarios de esta vía (Duménigo *et al.*, 2014).

6. Actividad antiviral

Las macroalgas marinas han sido ampliamente reconocidas como una fuente importante de numerosos compuestos con actividad biológica específica frente a virus que afectan a los humanos. Esta propiedad está asociada al impedimento de la interacción iónica entre el virus y la célula huésped, así como la inhibición de la penetración, transcripción y traducción de los virus (Lomartire *et al.*, 2021; Cordero *et al.*, 2022; Priyanka *et al.*, 2022). En este sentido, Valdés-Iglesias *et al.* (2003) demostraron mediante ensayo de intercalante de ADN el potencial antiviral de 11 extractos acuosos y etanólicos (1:2 peso/volumen) procedentes de distintas macroalgas

distribuidas en el litoral cubano, aplicados a una concentración de 20 mg mL⁻¹.

También se han evaluado diferentes extractos de algas marinas con la finalidad de obtener fármacos novedosos con acción anti-influenza. El extracto acuoso del alga roja *Tricleocarpa fragilis* inhibió la multiplicación *in vitro* de dos subtipos de virus influenza A (H₁N₁ y H₃N₂) con valores de índice selectivo (IS) > 11.4 y 106, respectivamente. Además, el extracto acuoso de *T. fragilis* no resultó tóxico en células de la línea MDCK (del inglés *Madin-Darby Canine Kidney*) en el rango de concentraciones analizadas (1 000 a 5 000 µg mL⁻¹). La ausencia de estudios de caracterización química de la especie dificultó el entendimiento sobre el tipo de metabolitos que podrían estar involucrados en la actividad anti-influenza (Pérez-Rivero *et al.*, 2014).

De modo similar, el alga roja *Laurencia obtusa* mostró actividad antiviral *in vitro* frente al virus influenza A (H₁N₁), A (H₃N₂) e influenza B. El extracto acuoso de esta especie inhibió la replicación viral con valores de IS de 7.73, 11.79 y 12.95, respectivamente (Pérez-Rivero *et al.*, 2014). En otro estudio, se evidenció que el extracto hidroetanólico (1:1 volumen/volumen) de *L. obtusa* posee actividad antiviral frente a los virus Herpes simplex tipo1 (HHV 1) y Herpes simplex tipo 2 (HHV 2), por lo que pudiera ser empleado en el desarrollo de fármacos antiherpéticos novedosos. El extracto inhibió la replicación *in vitro* de los virus HHV 1 y HHV 2 en células Vero (línea celular de riñón de mono verde africano) con valores de IS > 29 y 42, respectivamente. Además, no se observó inhibición de la replicación de virus dengue 2 (DENV-2) en células C6/36HT (línea celular de mosquito) y se evidenció que el extracto hidroetanólico de *L. obtusa*

en el rango de concentraciones (1 a 5 000 $\mu\text{g mL}^{-1}$) estudiadas no es tóxico en las células Vero y C6/36HT (Rojas-Pérez *et al.*, 2016).

Las algas pardas del género *Sargassum* también constituyen una fuente promisoría de compuestos con actividad antiviral. El extracto hidroalcohólico de *Sargassum fluitans* mostró acción antiviral *in vitro* frente a Echovirus 9, un enterovirus humano de alta prevalencia en la población mundial. El extracto inhibió de forma potente la replicación de Echovirus 9 en la línea celular Vero con un elevado IS (95.05) y no fue citotóxico a las concentraciones evaluadas (1000 a 5000 mg mL^{-1}) (Ponce-Rey *et al.*, 2018).

7. Consideraciones finales y líneas de investigación futuras

La riqueza específica, la posibilidad de emplear la biomasa procedente de diversas fuentes primarias y la diversidad química encontrada en cada especie, hacen de las macroalgas marinas cubanas un recurso natural atractivo para el desarrollo de nuevas formulaciones de uso farmacológico. No obstante, hasta la fecha se han evaluado 13 actividades biológicas, de las cuales la actividad antioxidante es la más estudiada. Estos ensayos correspondieron a 48 especies (8.2% de las especies descritas para Cuba) colectadas principalmente en el litoral de La Habana, provincia capital de Cuba. Entre ellas, el alga verde *Halimeda incrassata* y el alga roja *Alsidium triquetrum* son las más exploradas. Además, las algas rojas son el grupo taxonómico con mayor número de ensayos de actividad biológica publicados hasta la fecha.

La mayoría de las investigaciones sintetizadas en este trabajo analizaron la actividad biológica específica de extractos

crudos o fracciones orgánicas de las macroalgas, y justificaron los resultados obtenidos mediante sus características fitoquímicas. Sin embargo, no aislaron o elucidaron el o los metabolitos responsables de la actividad biológica evaluada. Esto pudiera resultar más complejo si consideramos que un extracto crudo es una mezcla de moléculas capaces de interactuar entre sí y originar efectos de sinergismo o antagonismo. Por ende, para comprender mejor los mecanismos de acción subyacentes a las propiedades farmacológicas observadas en estos extractos bioactivos, es necesario: 1) identificar y purificar los metabolitos bioactivos en los extractos crudos ya estudiados; 2) determinar la relación estructura-actividad y las sinergias que puedan acontecer entre los metabolitos que los componen; 3) desarrollar nuevos procedimientos de extracción, purificación y bioprospección basados en métodos modernos; 4) evaluar la bioseguridad de los metabolitos purificados y 5) explorar otras actividades biológicas específicas.

Open Access: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0) which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

8. Referencias

- Areces, A.J., Soberats, L. 1992. Optimización del cultivo in situ de *Bryothamnion triquetrum* (Gmelin) Howe, mediante evaluación de diversos sistemas de sujeción. *Cienc Mar* 18(2):65-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.7773/cm.v18i2.892>

- Batista-González, A.E., de Olivera e Silva, A.M., Vidal-Novoa, A., Pinto, J.R., Portari Mancini, D.A., Mancini-Filho, J. 2012. Analysis of *in vitro* and *in vivo* antioxidant properties of hydrophilic fractions from the seaweed *Halimeda monile* L. *J Food Biochem* 36(2):189-97. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2010.00525.x>
- Concepción, A.R., Fernández, M.D., Fernández, A., Mata, A., del Vallín, T. 2001. Evaluación de extractos de algas marinas, con actividad antioxidante y reorganizadora de la fibra colágena. *Rev Cubana Invest Bioméd* 20(1):6-11.
- Cordero, J.E.M., Rosa, R.L., García, M.V. 2022. Potencial antiviral en la algoterapia. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación* 14(1):e737.
- Costa-Mugica, A., Batista-Gonzalez, A.E., Mondejar, D., Soto-López, Y., Brito-Navarro, V., Vázquez, A.M., Brömme, D., Zaldívar-Muñoz, C., Vidal-Novoa, A., Mancini-Filho, J. 2012. Inhibition of LDL-oxidation and antioxidant properties related to polyphenol content of hydrophilic fractions from seaweed *Halimeda incrassata* (Ellis) Lamouroux. *Braz J Pharm Sci* 48(1), 31-37. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502012000100004>
- Delgado-Roche, L., Rodeiro, I., Riera, M., Herrera, J.A., Venturi, I., Hernández, Y., Fernández, G., Pérez, C.L., Rodríguez, J.C., Fernández, M.D., Hernández-Balmaseda, I., Fernández, J.R., Mesta, F., Paz, M.T. 2019. Chemoprotective effects of *Ulva lactuca* (green seaweed) aqueous-ethanolic extract against subchronic exposure to benzo (a) pyrene by CYP1A1 inhibition in mice. *Phytother Res* 33(4):958-967. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6289>
- de Olivera e Silva, A.M., Vidal-Novoa, A., Gutiérrez, D., Mancini-Filho, J. 2017. Seaweeds from *Halimeda* genus as sources of natural antioxidants. *J Anal Pharm Res* 5(6):1-5. DOI: <https://doi.org/10.15406/japlr.2017.05.00158>
- de Oliveira e Silva, A.M., Vidal, A., Batista-González, A.E., Ricardo, J., Portari, D. A., Mancini-Filho, J. 2012. Antioxidant activity and hepatoprotective properties of polyphenols *in vitro* and *in vivo* from seaweeds *Halimeda opuntia* (Linnaeus) Lamouroux. *Redox Rep* 17(2):47–53. DOI: <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000003>
- Díaz, D., Méndez, W., de Oliveira e Silva, A.M., Zaldívar, C., Mancini-Filho, J., Vidal, A. 2015. Comparación de las propiedades antioxidantes y contenido de polifenoles de extractos acuosos de las algas marinas *Bryothamnion triquetrum* y *Halimeda opuntia*. *Ars Pharm* 56(2):89-99.
- Duménigo, A., Frías, A.I., García, N., Ramentol, R.M., Cabrera, H.R., Alfonso, S., Martínez, I., Morón, F.J. 2014. Actividad antiinflamatoria y analgésica de un extracto orgánico del alga roja *Galaxaura rugosa* (J. Ellis & Solander) JV Lamouroux. *Rev Cubana Plant Med* 19(3):235-47.
- Fallarero, A., Loikkanen, J., Mancini-Filho, J., Barro, R., Vidal, A. 2004.

- Antioxidant and neuroprotective activity of the extract from the seaweed, *Halimeda incrassata* (Ellis) Lamouroux, against *in vitro* and *in vivo* toxicity induced by methyl-mercury. *Vet Hum Toxicol* 46(1):1-5.
- Fallarero, A., Loikkanen, J., Männistö, P., Castañeda, O., Vidal, A. 2003. Effects of aqueous extracts of *Halimeda incrassata* (Ellis) Lamouroux and *Bryothamnion triquetrum* (SG Gmelim) Howe on hydrogen peroxide and methyl mercury-induced oxidative stress in GT1-7 mouse hypothalamic immortalized cells. *Phytomedicine* 10(1):39-47. DOI: <https://doi.org/10.1078/094471103321648647>
- Fallarero, A., Peltoketo, A., Loikkanen, J., Tammela, P., Vidal, A., Vuorela, P. 2006. Effects of the aqueous extract of *Bryothamnion triquetrum* on chemical hypoxia and aglycemia-induced damage in GT1-7 mouse hypothalamic immortalized cells. *Phytomedicine* 13(4):240-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2003.10.009>
- Fernández, L.E., Valiente, O.G., Mainardi, V., Bello, J.L., Vélez, H., Rosado, A. 1989. Isolation and characterization of an antitumor active agar-type polysaccharide of *Gracilaria dominguensis*. *Carbohydr Res* 190(1):77-83. DOI: [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(89\)84148-5](https://doi.org/10.1016/0008-6215(89)84148-5)
- Frías, A., Dutok, C., García, N., Suárez, A., Santos, Y., Cabrera, H. 2011. Anti-inflammatory and analgesic activities of red seaweed *Dichotomaria obtusata*. *Braz J Pharm Sci* 47(1):111-8.
- Ganesan, A.R., Tiwari, U., Rajauria, G. 2019. Seaweed nutraceuticals and their therapeutic role in disease prevention. *Food Sci Hum Wellness* 8(3), 252-263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.08.001>
- Garateix, A., García T., Buznego, M., Ruenes, K., Valdés, O., Laguna, A., Hernández, Y., Guzmán, F., Palmero, A., Pérez-Saad, H. 2003. Efectos neurofarmacológicos de extractos de algas marinas. *Avicennia* 16:6-12.
- García, N., Frías, A.I., Cabrera, H., Menéndez, R., Sierra, Y., Suárez, A.M. 2013. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of methanolic extract from red seaweed *Dichotomaria obtusata*. *Brazilian J Pharm Sci* 49(1):65-74. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000100008>
- Guiry, M.D., Guiry, G.M. 2022. AlgaeBase. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway. Disponible en línea en: <https://www.algaebase.org> (consultado: 4 de diciembre de 2022).
- Gutiérrez, R., González, K.L., Hernández, Y., Acosta, Y., Marrero, D. 2017. Algas marinas, fuente potencial de macronutrientes. *Rev Invest Mar* 37(2), 16-28.
- Lee, R.E. 2008. Phycology. 4th edition. Cambridge University Press, New York, USA. 3p.
- León, A.R., Castellanos, M.E., Moreira, A. 2002. Algunas consideraciones para la explotación sostenida de la

- agarófita *Gracilaria blodgettii* harvey de la Bahía de Cienfuegos. *Rev Invest Mar* 23(3):159-166.
- Llanio, M., Fernández, M.D., Concepción, A.R., Mustelier, E., Cabrera, B. 1998. Pesquisaje de propiedades antiinflamatorias y analgésicas en extractos de origen marino de Cuba. *Rev Cubana Plant Med* 3(2):69-71.
- Llanio, M., Fernández, M., Mata, A., Cabrera, B., Valdés-Iglesias, O., Díaz, C., Cabranes, Y. 2003a. ¿Poseen algunas algas de las costas cubanas propiedades antiinflamatorias analgésicas y antioxidantes? *Serie Oceanológica* 1:45-50.
- Llanio, M., Fernández, M., Valdés-Iglesias, O., Delporte, C., Backhouse, N., Hernández I., Cabrera, B., Díaz, C., Cabranes, Y. 2003b. Búsqueda de actividades antiinflamatoria, analgésica y antioxidante en algunas algas de las costas cubanas. *Avicennia* 16:26-30.
- Lomartire, S., Marques, J.C., Gonçalves, A.M. 2021. An overview to the health benefits of seaweeds consumption. *Mar Drugs* 19(6):341. DOI: <https://doi.org/10.3390/md19060341>
- Mallo, M.C., Larrea, J.D., Valdés-Iglesias, O., Bustio, I. 2007. Componentes químicos y biomasa de *Ulva fasciata* (Chlorophyta) en la costa Norte de la Ciudad de La Habana, Cuba. *Hidrobiológica* 17(1):41-51.
- Mancini-Filho, J., Vidal, A.D.J, González, A.E., de Andrade-Wartha, E., de O e Silva, A.M., Pinto, J.R., Portari-Mancini, D.A. 2009. Free phenolic acids from the seaweed *Halimeda monile* with antioxidant effect protecting against liver injury. *Naturforsch C J Biosci* 64(9-10): 657-663. DOI: <https://doi.org/10.1515/znc-2009-9-1009>
- Menéndez, R., Fernández, M.D., García, N. 2010. Las algas marinas como fuente de nuevos agentes anti-inflamatorios. *Cub@: Medio Ambiente y Desarrollo* 10(19):1-10.
- Mendiola, J., Hernández, H., Acuña, D., Esquivel, M., Scull, R., Abreu, J. 2005. Actividad inhibidora del crecimiento *in vitro* de *Plasmodium falciparum* de extractos de algas del género *Laurencia*. *Rev Cubana Med Trop* 57(3).
- Moreira, L., Cabrera, R., Suárez, A.M. 2006. Evaluación de la biomasa de macroalgas marinas del género *Sargassum* C. Agardh (Phaeophyta, Fucales). *Rev Invest Mar* 27(2):115-120.
- Núñez, R., Garateix, A., Laguna, A., Fernández, M., Ortiz, E., Llanio, M., Valdés, O., Rodríguez, A., Menéndez, R. 2006. Caribbean marine biodiversity as a source of new compounds of biomedical interest and others industrial applications. *Pharmacologyonline* 3:111-119.
- Pérez-Rivero, A., Piñón-Ramos, A., Morier-Díaz, L.F., Acosta-Herrera, B., Valdés-Iglesias, O., del Barrio-Alonso, G. 2014. Actividad antiviral *in vitro* de un extracto acuoso del alga roja *Tricleocarpa fragilis* frente a virus influenza A. *Rev Cuba de Farm* 48(2):316-28.
- Pérez-Riverol, A., Piñón-Ramos, A., Morier-Díaz, L.F., Torres-López,

- Y., Mendoza- Llanes, D., del Barrio-Alonso, G. 2014. Antiviral activity of an aqueous extract from the red alga *Laurencia obtusa* against influenza A and B viruses. *Rev Cubana de Med Trop* 66(2):273-85.
- Ponce-Rey, L.R., del Barrio-Alonso, G.C., Spengler-Salabarría, I., Resik-Aguirre, S., Roque-Quintero, A. 2018. Evaluación de la actividad antiviral del alga parda *Sargassum fluitans* frente a Echovirus 9. *Rev Cubana Med Trop* 70(2):1-10.
- Portari-Mancini, D.A., Batista-González, A.E., Díaz-Gutiérrez, D., de Andrade-Wartha, E., Pinto, J.R., Mancini-Filho, J. 2018. Protective effects against FeCl₃-Induced oxidative stress in Vero cells related to the polyphenol content of the hydrophilic fractions from *Halimeda* spp seaweed. *Rev Cub Cienc Biol* 6(2): 1-8.
- Priyanka, K. R., Rajaram, R., Sivakumar, S. R. 2022. A critical review on pharmacological properties of marine macroalgae. *Biomass Conv Bioref* 1-25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13399-022-03134-4>
- Rivero, F., Fallarero, A., Castañeda, O., Dajas, F., Manta, E., Areces, F., Mancini Filho, J., Vidal, A. 2003. Antioxidant activity *in vivo* and *in vitro* of *Halimeda incrassata* aqueous extracts. *Food Sci Technol* 23:256-63. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-20612003000200026>
- Rodeiro, I., Olguín, S., Santes, R., Herrera, J.A., Pérez, C.L., Mangas, R., Hernández, Y., Fernández, G., Hernández, I., Hernández-Ojeda, S., Camacho-Carranza, R., Valencia-Olvera, A., Espinosa-Aguirre, J.J. 2015. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of *Ulva fasciata* (green seaweed) extract and evaluation of its cytoprotective and antigenotoxic effects. *Evid-Based Complement Altern Med* 2015 (520598):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/520598>
- Rojas-Pérez, L., Álvarez-Vera, M., Morier-Díaz, L.F., Valdés-Iglesias, O., del Barrio-Alonso, G. 2016. Evaluación preliminar de la actividad antiviral del extracto de *Laurencia obtusa* frente a herpesvirus y virus dengue. *Rev Cubana Farm* 50(1):106-16.
- Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Seca, A. M., Pinto, D. C., Michalak, I., Trincone, A., Martins, N. 2019. Current trends on seaweeds: Looking at chemical composition, phytopharmacology, and cosmetic applications. *Molecules* 24(22):4182. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24224182>
- Sánchez-Lamar, Á., González-Pumariega, M., Fuentes-León, F., Vernhes, M., Schuch, A.P., Menck, C.F. 2017. Evaluation of genotoxic and DNA photo-protective activity of *Bryothamnion triquetrum* and *Halimeda incrassata* seaweeds extracts. *Cosmetics* 4(3):23. DOI: <https://doi.org/10.3390/cosmetics4030023>
- Stengel, D.B., Connan, S., Popper, Z.A. 2011. Algal chemodiversity and bioactivity: Sources of natural variability and implications for commercial application. *Biotechnol Adv* 29:483–501. DOI:

- <https://doi.org/10.1016/j.biotechad.v.2011.05.016>
- Suárez, A.M. 2005. Lista de las macroalgas marinas cubanas. *Rev Invest Mar* 26(2):93-148.
- Suárez, A.M., Martínez-Daranas, B., Alfonso, Y. 2014. Macroalgas marinas de Cuba. Editorial UH, La Habana, Cuba.
- Torres-Conde, E.G., Martínez-Daranas, B. 2020. Análisis espacio-temporal y oceanográfico de las arribazones de *Sargassum* pelágico en las playas del Este de La Habana, Cuba. *Rev Invest Mar* 40(1):22-41.
- Valdés-Iglesias, O., Díaz, N., Cabranes, Y., Acevedo, M. E., Areces, A. J., Graña, L., Díaz, C. 2003. Macroalgas de la plataforma insular cubana como fuente de extractos bioactivos. *Avicennia* 16:36-45.
- Vázquez, A.I.F., Sánchez, C.M.D., Delgado, N.G., Alfonso, A.M.S., Ortega, Y.S., Sánchez, H.C. 2011. Anti-inflammatory and analgesic activities of red seaweed *Dichotomaria obtusata*. *Braz J Pharm Sci* 47(1):111-118.
- Vidal, A.D.J., Andrade-Wartha, E.R., Fallero, A., de Olivera e Silva, A.M., Genovese, M.I., González, A.E., Vuorela, P., Costa, A., Mancini-Filho, J. 2011. Antioxidant activity and possible bioactive components in hydrophilic and lipophilic fractions from the seaweed *Halimeda incrassata*. *Rev Bras Farmacogn* 21(1):53-7. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000010>
- Vidal, A.D.J., Costa, A., Zulueta, Y., Díaz, D., Vázquez, A.M., Zaldívar, C., Assunção Portari, D., Mancini-Filho, J. 2017. Anti-atherogenic properties associated with the antioxidant activity from the hydrophilic extracts of *Halimeda incrassata* (Chlorophyta, Bryopsidales). *Afr J Agric Res* 12(4):208-20. DOI: <https://doi.org/10.5897/AJAR2014.9328>
- Vidal, A.D.J., Fallarero, A., Silva de Andrade-Wartha, E., de Olivera e Silva, A.M., de Lima, A., Pavan, R., Pia, V., Mancini-Filho, J. 2006. Composición química y actividad antioxidante del alga marina roja *Bryothamnion triquetrum* (SG Gmelin) Howe. *Braz J Pharm Sci* 42:589-600. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000400015>
- Vidal, A.D.J., Mancini-Filho, J., Carrillo, O., Zaldivar, C. 2021a. Propiedades hepatoprotectoras de las algas marinas: estrés oxidativo en modelos animales intoxicados con xenobióticos. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 55(3), 289-302.
- Vidal, A.D.J., Mancini-Filho, J., de Olivera e Silva, A.M., Silva de Andrade-Wartha, E., Díaz, D., Montenegro, L.C. 2021b. Caracterización química y actividad antioxidante *in vitro* del alga marina *Bryothamnion triquetrum*: análisis de resultados experimentales. *Revista Cubana de Ciencias Biológicas* 9(1):1-17.
- Vidal, A.D.J., Motidome, M., Mancini-Filho, J., Fallarero, A., Midore, M., Brandao, L., Lapa, A.J. 2001. Antioxidant activity related to phenolic acidics in the aqueous extract of the marine seaweed *Bryothamnion triquetrum* (S. G.

- Gmelin) Howe. *Braz J Pharm Sci* 37(3):373–82.
- Vidal, A.D.J., Silva de Andrade-Wartha, E., De Oliveira e Silva, A., Pavan, R., Lima, A., Fallarero, A., Batista, A.E., Mancini-Filho, J. 2009. Actividad antioxidante y polifenoles de las algas marinas *Halimeda opuntia* y *Halimeda monile*. *Ars Pharm* 50(1):24-31.
- Vidal, A.D.J., De Oliveira e Silva, A.M., Portari-Mancini, D.A., Díaz, D., Mancini-Filho, J. 2019. Hepatoprotective properties from the seaweed *Bryothamnion triquetrum* against CCl₄-induced oxidative damage in rats. *J Pharm Pharmacogn Res* 7(1): 31-46.