

## Sesquiterpenos halogenados en algas del género *Laurencia*: diversidad, biosíntesis y aplicaciones terapéuticas

Carolina Serrano-Salas<sup>1</sup>, Sara García-Davis<sup>2</sup>, Ramón Rodríguez-Garza<sup>1</sup>,  
Vianey González-Villasana<sup>1</sup>, Ezequiel Viveros-Valdez<sup>1\*</sup>.

<sup>1)</sup> Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Pedro de Alba S/N, San Nicolás de los Garza, 66450, Nuevo León, México. Tel: 81 8329 4110

<sup>2)</sup> Centro Interdisciplinario de Ciencias Marinas S/N. Col. Playa Palo de Santa Rita, Instituto Politécnico Nacional, 23096 La Paz, Baja California Sur, México. Tel: 612 123 0350

(\*) [jose.viverosvld@uanl.edu.mx](mailto:jose.viverosvld@uanl.edu.mx)

Recibido: 01/09/2025

Revisado: 06/12/2025

Aceptado: 29/12/2025

### Resumen

Los sesquiterpenos constituyen una clase diversa de terpenoides de 15 átomos de carbono con relevancia biológica y farmacológica. El objetivo de esta revisión es analizar de manera crítica la clasificación estructural, las rutas biosintéticas y los mecanismos celulares de acción de sesquiterpenos halogenados aislados de algas rojas del género *Laurencia*. Se integran evidencias experimentales que describen la inducción de apoptosis dependiente de p53, la inhibición de angiogénesis mediada por VEGF, la supresión de migración e invasión celular asociada a MMPs e IL-8, así como la alteración del metabolismo energético y el estrés oxidante. En particular, compuestos como el laurinterol muestran perfiles bioactivos consistentes, aunque dependientes del modelo experimental. En conjunto, estos hallazgos posicionan a los sesquiterpenos de *Laurencia* como candidatos relevantes para el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en productos naturales marinos, destacando la necesidad de estudios preclínicos que validen sus mecanismos de acción y seguridad.

**Palabras clave:** *Laurencia*; laurinterol; sesquiterpenos; mecanismos celulares; productos naturales marinos.

### Abstract

**Halogenated sesquiterpenes in algae of the genus *Laurencia*: diversity, biosynthesis, and therapeutic applications.** Sesquiterpenes constitute a diverse class of terpenoids containing 15 carbon atoms with significant biological and pharmacological relevance. The aim of this review is to critically analyze the structural classification, biosynthetic pathways, and cellular mechanisms of action of sesquiterpenes halogenated compounds isolated from red algae of the genus *Laurencia*. Experimental evidence describing p53-dependent apoptosis induction, VEGF-mediated angiogenesis inhibition, suppression of cell migration and invasion associated with MMPs and IL-8, as well as alterations in energy metabolism and oxidative stress, is integrated. Notably, compounds such as laurinterol exhibit consistent bioactive profiles, although these effects are dependent on the experimental model. Overall, these findings position *Laurencia*-derived sesquiterpenes as relevant candidates for the development of marine-based therapeutic strategies, underscoring the need for further preclinical studies to validate their mechanisms of action and safety.

**Keywords:** *Laurencia*; Laurinterol; Sesquiterpenes; Cellular mechanisms; Marine natural product

### Introducción

Los productos naturales han sido una fuente clave en la identificación de nuevas moléculas con aplicaciones biomédicas. Dentro de estos, los terpenos constituyen una de las familias más diversas, con más de 70,000 compuestos identificados, de los cuales aproximadamente 7,000 corresponden a sesquiterpenos. Estas moléculas, formadas por tres unidades de isopreno, exhiben una notable diversidad estructural y funcional, con actividades biológicas que incluyen efectos antibacterianos, antifúngicos, antivirales, insecticidas, citotóxicos, antitumorales e inmunosupresores<sup>1</sup>.

Si bien, las plantas terrestres han sido ampliamente estudiadas, los organismos marinos representan una fuente igualmente relevante de metabolitos con propiedades bioactivas, lo que ha

permitido el descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas<sup>2</sup>. Esto se refleja en los más de 36,000 compuestos aislados a partir de microorganismos y macroorganismos marinos. Además, entre 2010 y 2020, se desarrollaron y comercializaron 10 nuevos productos naturales de origen marino con aplicaciones en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, lo que subraya el potencial terapéutico de estos compuestos frente a enfermedades oncológicas<sup>3</sup>. De acuerdo con la base de datos *Comprehensive Marine Natural Products Database*, se han descrito más de 6,000 terpenoides de origen marino, de los cuales más de 2,400 corresponden a sesquiterpenoides<sup>4</sup>.

En particular, las algas rojas del género *Laurencia* se han caracterizado como una fuente prolífica de estos compuestos, con 575 sesquiterpenos aislados para el 2023, distribuidos en más de 50 esqueletos de carbono distintos<sup>5,6</sup>. Estos compuestos han

sido objeto de especial interés debido a su capacidad para biosintetizar sesquiterpenos halogenados, predominantemente bromados y clorados, los cuales exhiben estructuras químicas únicas y una amplia gama de actividades biológicas<sup>7</sup>.

En la presente revisión, se discute la diversidad estructural, biosíntesis y propiedades farmacológicas de los sesquiterpenos marinos, con especial énfasis en aquellos aislados del género *Laurencia*. Se analizan sus potenciales aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del cáncer.

## Aspectos fundamentales

### Definición y clasificación de los sesquiterpenos

Los sesquiterpenos constituyen el grupo más abundante de metabolitos secundarios presentes en las plantas. Están formados por tres unidades de isopreno y corresponden estructuralmente a terpenoides de 15 átomos de carbono. Se encuentran tanto en forma de hidrocarburos como en derivados oxigenados, incluyendo alcoholes, cetonas, aldehídos, ácidos y lactonas. Son constituyentes clave de los aceites esenciales, los cuales poseen aplicaciones en formulaciones terapéuticas. Según su estructura, los sesquiterpenos se clasifican en diferentes tipos, dependiendo de si presentan una configuración lineal o cíclica. Aunque existen formas acíclicas como el farneseno y algunos sesquiterpenoides irregulares, la mayoría de los sesquiterpenos poseen estructuras cíclicas<sup>8</sup>. Dado que los océanos cubren aproximadamente el 70 % de la superficie terrestre, presentan una gran biodiversidad y, por ende, una notable quimiodiversidad. Esta riqueza química se refleja en la amplia variedad de metabolitos secundarios, incluidos los sesquiterpenos marinos, cuya clasificación comprende diversos tipos estructurales con potencial bioactivo relevante (ver figura 1, 2 y 3).

### Importancia de los sesquiterpenos en la naturaleza

En la naturaleza, la síntesis de metabolitos secundarios como los sesquiterpenos se desencadena frecuentemente como respuesta adaptativa a condiciones bióticas y abióticas. Entre las condiciones bióticas se incluyen interacciones con otros orga-

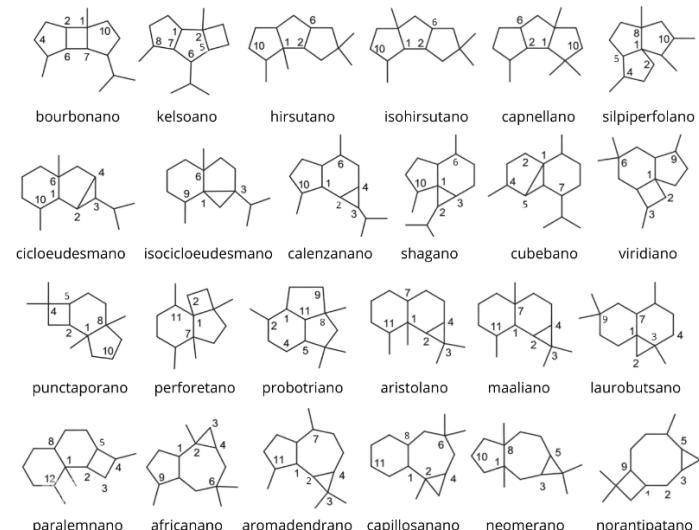


Fig. 1: Esqueletos químicos de sesquiterpenos fusionados<sup>9</sup>.

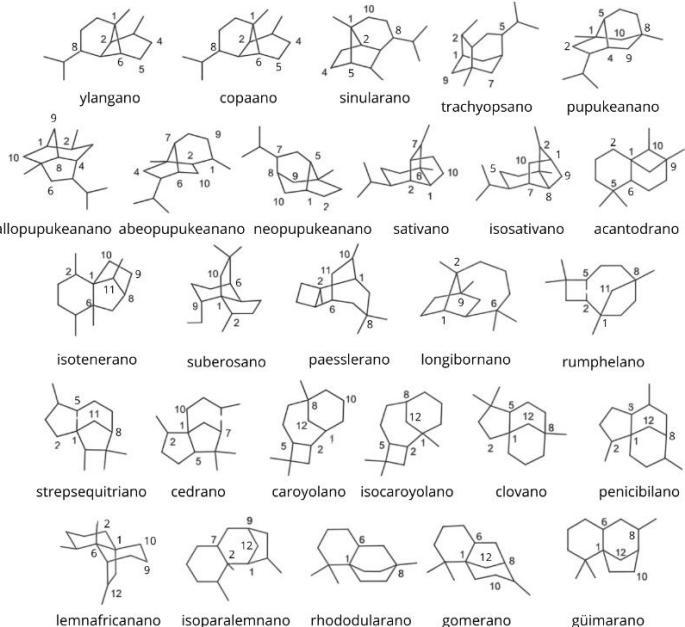


Fig. 2: Esqueletos químicos de sesquiterpenos con puentes<sup>9</sup>.

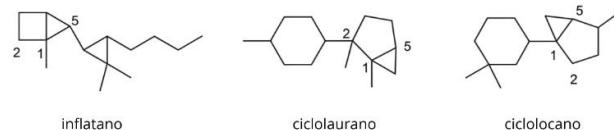


Fig. 3: Esqueletos de sesquiterpenos misceláneos<sup>9</sup>.

nismos como patógenos, bacterias, hongos, etc. Por otro lado, las condiciones abióticas abarcan factores físicos y químicos pertenecientes al ambiente, como lo son la radiación UV, temperaturas extremas o cambiantes y estrés salino. La capacidad para producir estos metabolitos representa una ventaja, ya que le permiten sobrevivir, competir y reproducirse en entornos cambiantes<sup>10</sup>.

### Fuentes de obtención de sesquiterpenos

Los sesquiterpenos constituyen un amplio y estructuralmente diverso grupo de metabolitos secundarios que se encuentran en organismos terrestres y marinos. A continuación, se describen algunos ejemplos de organismos de que producen sesquiterpenos (figura 4).

**Fuentes terrestres:** Las plantas son la principal fuente terrestre de sesquiterpenos, entre las que destacan algunas especies de Asteraceae y Myrtaceae. Este grupo de plantas presenta una distribución global, importancia ecológica y medicinal. Además, son ricas en metabolitos secundarios, entre los que destacan los sesquiterpenos que se caracterizan por presentar actividades biológicas como la antiplasmódica presentada por la artemisinina que corresponde a un endoperóxido de lactona sesquiterpénica extraída de *Artemisia annua* (Asteraceae)<sup>11</sup>.

Así como los sesquiterpenos con estructuras tricíclicas de *Melampodium leucanthum* que presentan citotoxicidad significativa frente a líneas celulares tumorales como PC-3 y DU 145 ( próstata), así como HeLa (cérvicouterino), con valores de concentración inhibitoria media ( $IC_{50}$ ) en el rango micromolar<sup>12</sup>.

Por su parte, la familia Myrtaceae, ampliamente distribuida en regiones tropicales y subtropicales del mundo, posee gran relevancia ecológica, económica y medicinal, atribuida principalmente al potencial biológico de sus aceites esenciales. En especies de *Psidium* se han reportado monoterpenos y sesquiterpenos con esqueletos acíclicos (C-10 y C-15), destacando p-mentano, pinano, bisabolano, germacrano, cariofilano, cadinano y aromadendrano, con actividades antioxidantes, antifúngicas, antibacterianas, fitotóxicas, larvicidas, antiinflamatorias y citotóxicas<sup>13</sup>.

**Fuentes marinas:** Las principales fuentes marinas de sesquiterpenos corresponden a esponjas, algas y corales. Entre las que destacan las algas rojas del género *Laurencia* (Rhodomelaceae) que pertenecen al orden Ceramiales como fuente más prolífica y estudiada de sesquiterpenos marinos. Este género es reconocido por su capacidad para biosintetizar sesquiterpenos halogenados con gran diversidad estructural, incluyendo esqueletos de tipo laurano, ciclolaurano, cuparano y chamigrano.

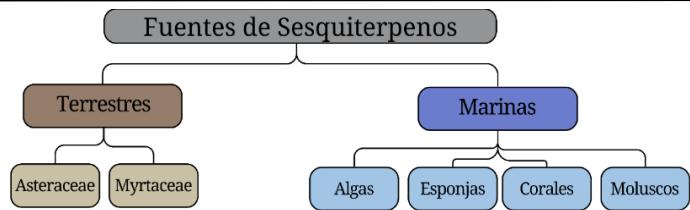
Entre los sesquiterpenos más representativos de *Laurencia* se encuentran dos sesquiterpenos bromados tales como el laurinterol y aplysina con actividad antibacteriana<sup>7</sup>. Así como laurequinona, debromolaurinterol e isolaurinterol, con efecto sobresaliente sobre parásitos cinetoplástidos, lo que los posiciona como promisorios agentes terapéuticos<sup>14</sup>.

Además de *Laurencia*, otros géneros de algas rojas son capaces de producir sesquiterpenos, aunque con menor frecuencia o diversidad. Mientras que, en algas pardas y verdes los sesquiterpenos son menos comunes. En algas pardas, se han descrito un total de 51 sesquiterpenos aislados, con esqueletos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, así como 23 sesquiterpenoides con diversas estructuras químicas<sup>10</sup>.

Otras fuentes marinas relevantes incluyen a las esponjas del género *Spongia* (Spongidae), las cuales producen una amplia variedad de metabolitos secundarios, entre ellos sesquiterpenos, diterpenos, sesterterpenos, meroterpenos, furanoterpenos lineales, esteroides y alcaloides, con notable actividad citotóxica, antibacteriana y antiinflamatoria<sup>15</sup>.

Asimismo, los corales blandos han demostrado ser fuentes importantes de sesquiterpenos con esqueletos únicos. Por ejemplo, en el género *Lemnalia* (Nephtyidae) se han identificado compuestos de tipo nardosinano y neolemnano, con propiedades citotóxicas, antiinflamatorias, antiangiogénicas y neuroprotectoras<sup>16</sup>.

Finalmente, los moluscos heterobranquios, como nudibranquios, sacoglosos y anaspídeos, han sido reconocidos como reservorios de sesquiterpenoides bioactivos. Estos compuestos pueden ser adquiridos a través de la dieta, bio-transformados a partir de metabolitos precursores o incluso sintetizados *de novo*. La diversidad estructural de sus terpenoides, que abarca desde monoterpenos hasta tetraterpenos, los convierte en modelos interesantes en el estudio de interacciones tróficas y química ecológica<sup>17</sup>.



**Fig. 4:** Principales fuentes terrestres y marinas de sesquiterpenos. Mientras que las plantas superiores representan una fuente tradicional de estos metabolitos, los organismos marinos —incluyendo algas, esponjas, corales y moluscos— destacan por la producción de sesquiterpenos con mayor diversidad estructural.

#### *Sesquiterpenos de Laurencia y sus actividades biológicas*

Las especies del género *Laurencia* se han consolidado como una de las fuentes más relevantes de metabolitos secundarios marinos y son reconocidas por la producción de sesquiterpenos halogenados, junto con diterpenos y acetogeninas C-15, con una notable diversidad estructural y bioactividad.

Hasta la fecha, se han aislado más de 575 sesquiterpenos a partir de especies de *Laurencia*. Estos sesquiterpenos se agrupan en diferentes familias estructurales, de acuerdo con sus esqueletos carbonados. Entre los principales tipos estructurales destacan los esqueletos tipo laurano, ciclolaurano, cuparano, chamigrano, snyderano, selinano, farnesano y bisabolano<sup>6</sup>.

Asimismo, los compuestos aislados del género *Laurencia* han demostrado una amplia variedad de actividades biológicas (Tabla 1), que incluyen efectos antibacterianos, insecticidas, antifúngicos, antivirales, así como actividad inhibidora de tirosina y modulación de la apoptosis, tanto inductora como supresora<sup>18</sup>. Por lo tanto, las especies de *Laurencia* representan una fuente prometedora para el desarrollo de agentes terapéuticos.

#### *Biosíntesis*

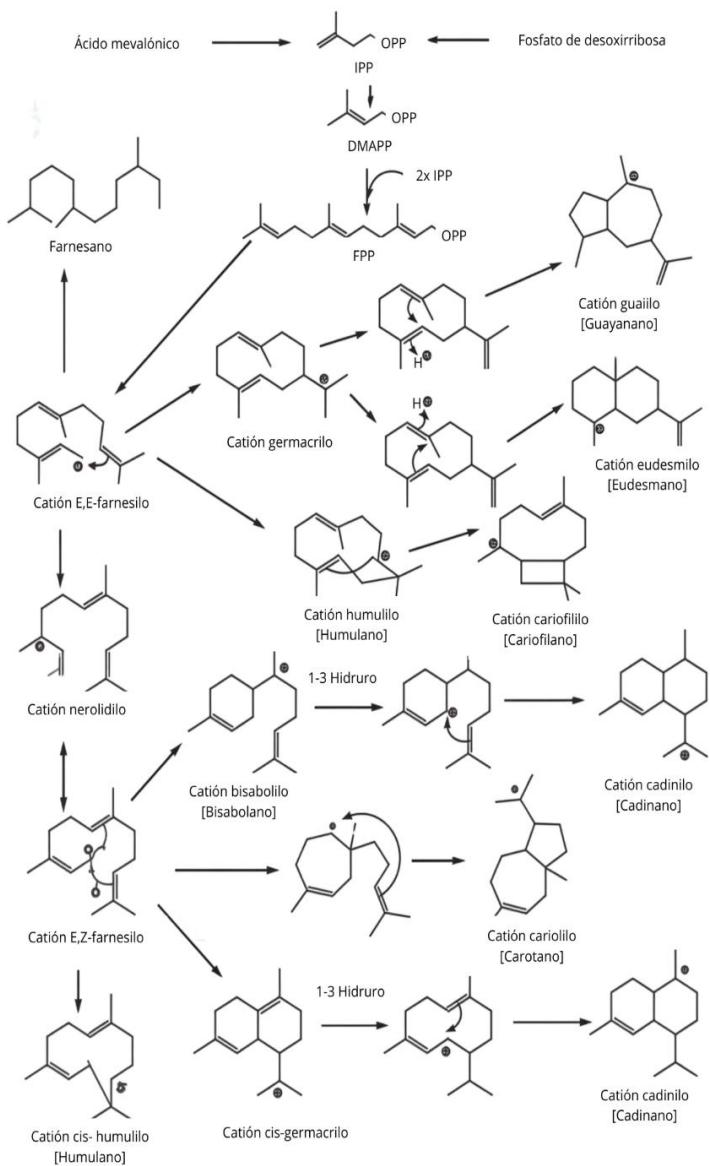
Los sesquiterpenos son compuestos terpénicos formados por 15 átomos de carbono, derivados de la condensación de tres unidades de isopreno (C<sub>5</sub>). Su biosíntesis en organismos marinos, incluyendo las algas del género *Laurencia*, puede originarse tanto por la vía del mevalonato (MVA) como por la vía del 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato (MEP/DOXP). Ambas rutas generan como intermediarios clave el isopentenil pirofosfato (IPP) y el dimetilalil pirofosfato (DMAPP), que actúan como precursores clave en la biosíntesis terpénica. Mediante una serie de reacciones de condensación, estas unidades se convierten en farnesil pirofosfato (FPP), un intermediario central en la síntesis de sesquiterpenos.

A partir del FPP, la formación del núcleo carbonado del laurinterol se lleva a cabo mediante una serie de ciclizaciones enzimáticas, catalizadas por sesquiterpeno sintasas específicas. Estas enzimas son responsables de generar esqueletos chamigráñoides, característicos de numerosos metabolitos secundarios aislados de *Laurencia*<sup>30</sup>.

Una vez formado el esqueleto básico, este es sometido a diversas transformaciones oxidativas, tales como hidroxilaciones y

**Tabla 1.** Especies del género *Laurencia* productoras de sesquiterpenos bioactivos.

<b>Especie de Laurencia</b>	<b>Compuestos identificados</b>	<b>Actividad biológica</b>	<b>Referencias</b>
<i>L. okamurae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laureno</li> <li>• Acetato de alolaurinterol</li> <li>• 10-bromo-7<math>\alpha</math>,8<math>\alpha</math>-epoxychamigr-1-en-3-ol</li> <li>• 10-bromo-<math>\beta</math>-chamigren-8-ol</li> <li>• 10-bromo-3-chlorocupar-5-en-2-ol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriana</li> <li>• Citotóxica</li> </ul>	<b>19, 20</b>
<i>L. mariannensis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9-desoxielatol</li> <li>• Isodactiloxeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriana</li> <li>• Antifúngica</li> </ul>	<b>21</b>
<i>L. tristicha</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tristicona A</li> <li>• Tristicona B</li> <li>• Tristicol B</li> <li>• Tristicol D</li> <li>• Laur-11-en-2,10-diol</li> <li>• Laur-11-en-1,10-diol</li> <li>• Cyclolauren-2-ol</li> <li>• Laurentristich-4-ol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriana</li> <li>• Antiinflamatoria</li> </ul>	<b>22, 23</b>
<i>L. obtusa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-bromo-10-epi-beta-snyderol</li> <li>• 8-bromo-beta-snyderol</li> <li>• 5-bromo-3-(3'-hidroxi-3'-metilpent-4'-enilideno)-2,4,4-trimetilciclohexanona</li> <li>• Alfa-snyderol</li> <li>• Acetato de alfa-snyderol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipalúdica</li> <li>• Citotóxica</li> </ul>	<b>24, 25</b>
<i>L. dendroidea</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elatol</li> <li>• Obtusol</li> <li>• Cartilagineol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la producción de óxido nítrico (NO)</li> <li>• Antibacteriana</li> </ul>	<b>26</b>
<i>L. majuscula</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolaureno</li> <li>• Isolauraldehído</li> <li>• Laur-2-eno-3,12-diol</li> <li>• Cupareno-3,12-diol</li> <li>• <math>\beta</math>-snyderol</li> <li>• 2,10-dibromo-3-cloro-<math>\alpha</math>-chamigreno</li> <li>• Laurecomina C</li> <li>• Laurokamina A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiinflamatoria</li> </ul>	<b>27</b>
<i>L. similis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isopalisol</li> <li>• Luzonensol</li> <li>• Palisadina B</li> <li>• Aplysistatina</li> <li>• Palisadina A</li> <li>• 4-hidroxil-palisudina</li> <li>• Aristol-8-en-1-onal</li> <li>• Aristofone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citotóxica</li> </ul>	<b>28</b>
<i>L. johnstonii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laurinterol</li> <li>• Isolaurinterol</li> <li>• Laurequinona</li> <li>• Debromolaurinterol</li> <li>• Aplysina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriana</li> <li>• Antiparasitaria</li> <li>• Citotóxica</li> </ul>	<b>7, 14</b>
<i>L. snackeyi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sankeol</li> <li>• Snakedio</li> <li>• (R,Z)-33-dimetil-5-metilen-4-(3-metilpenta-24-dien-1-il)ciclohex-1-eno</li> <li>• Palisol</li> <li>• Pacificorgiol</li> <li>• Palisadina A</li> <li>• Palisadina B</li> <li>• Palisadina D</li> <li>• 5-acetoxipalisadina B</li> <li>• Debromolaurinterol</li> <li>• <math>\alpha</math>-bromocuparano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriana</li> </ul>	<b>29</b>



**Fig. 5:** Ruta biosintética de sesquiterpenos a partir del farnesil pirofosfato (FPP), mostrando la formación de carbocationes intermedios y su reorganización hacia esqueletos como cadinano, eudesmano y humulano<sup>31</sup>.

halogenaciones. Estas últimas son catalizadas por haloperoxidasas dependientes de vanadio, las cuales permiten la incorporación de átomos halógenos de cloro o bromo que modulan la bioactividad del metabolito final<sup>30</sup>.

Este conjunto de transformaciones enzimáticas da lugar a una amplia diversidad estructural y funcional de sesquiterpenos marinos, convirtiéndolos en una fuente valiosa de compuestos bioactivos para la investigación farmacológica y biotecnológica (ver figura 5).

#### Mecanismos celulares

Diversos sesquiterpenos inducen efectos citotóxicos mediante la modulación de múltiples procesos celulares involucrados en la progresión tumoral, la metástasis y la angiogénesis. En particular, se ha demostrado que citocinas proinflamatorias como

la interleucina-1β (IL-1β) favorecen la transición epitelio-mesénquima (EMT), facilitando la migración e invasión celular. En este contexto, distintos sesquiterpenos interfieren con estas rutas mediante mecanismos específicos que se describen a continuación.

#### Inhibición de migración, invasión

En células de cáncer de mama triple negativo, el sesquiterpeno zerumbona, de tipo monocíclico y aislado de *Zingiber zerumbet*, ha sido evaluado en líneas MDA-MB-231 y Hs578T. Bajo estimulación con IL-1β, la zerumbona inhibe la expresión de metaloproteína-3 (MMP-3), MMP-2 e interleucina-8 (IL-8), lo que se asocia con una reducción significativa de la migración e invasión celular inducidas por esta citocina proinflamatoria<sup>32</sup>. Estudios posteriores sin estimulación inflamatoria externa reportaron que la zerumbona ejerce principalmente efectos antiproliferativos y proapoptóticos, más que inhibición directa de la migración celular. En células MCF-7 y MDA-MB-231, indujo apoptosis y redujo la viabilidad sin activación previa de IL-1β. (Eid *et al.*, 2019)<sup>33</sup>.

#### Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis constituye otro proceso clave modulado por sesquiterpenos. En estudios *in vivo* se ha demostrado que el α-zingibereno recuperado de hojas de *Casearia sylvestris* disminuye significativamente los vasos sanguíneos medios, la activación de macrófagos y la actividad de las MMP-2/9. Por lo tanto, disminuye la invasión celular<sup>34</sup>. En el contexto de cáncer, también se ha evaluado el α-zingibereno en la línea celular SiHa (carcinoma cervical humano), observando fragmentación del ADN, aumento de la población sub-G1 y otros cambios compatibles con apoptosis, lo que apoya su potencial citotóxico selectivo no solo en angiogénesis<sup>35</sup>.

De forma complementaria, el ácido cóstico, un sesquiterpeno del tipo eudesmano aislado de *Nectandra barbellata*, mostró una reducción en el número de vasos sanguíneos, así como en el contenido de hemoglobina y en los niveles de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), evidenciando su actividad antiangiogénica<sup>36</sup>. A diferencia del α-zingibereno, cuyo efecto antiangiogénico parece estar mediado principalmente por la modulación de la inflamación y las MMPs, el ácido cóstico actúa de manera más directa sobre factores proangiogénicos como VEGF. Esta comparación sugiere que, aunque ambos sesquiterpenos convergen en la inhibición de la angiogénesis, lo hacen a través de mecanismos parcialmente distintos, dependientes del microambiente tisular y del modelo experimental.

#### Inducción de muerte celular y apoptosis

Diversos compuestos aislados de *Laurencia obtusa* y *Laurencia microcladlia* han sido evaluados en líneas celulares como K562 (leucemia mieloide crónica), MCF-7 (adenocarcinoma mamario), PC3 (adenocarcinoma de próstata), HeLa (cervicouterino) y A431 (carcinoma epidermoide), destacando la actividad citotóxica de laurinterol, 7-hidroxilaurano y (E)-2-tride-

cil-2heptadecenal, sugiriendo que la presencia de átomos de bromo podría estar involucrada con el aumento de la actividad citotóxica contra estas líneas celulares, sin embargo, no todos los compuestos halogenados muestran la misma potencia, lo que indica que la actividad depende también del esqueleto sesquiterpénico y de la posición de los sustituyentes funcionales<sup>37</sup>.

Estudios más específicos de *Laurencia johnstonii* permitieron caracterizar el efecto citotóxico tanto del extracto crudo como de laurinterol sobre células MCF-7, exhibiendo alteraciones morfológicas compatibles con muerte celular apoptosis. El tratamiento con extracto crudo provocó la aparición de vacuolas citoplasmáticas, ruptura parcial de la monocapa y disminución de la prominencia nuclear. En contraste, el laurinterol indujo un efecto más marcado, caracterizado por la ruptura completa de la monocapa, contracción celular, pérdida de la relación núcleo-citoplasma y pycnosis nuclear<sup>38</sup>. Estos hallazgos concuerdan con reportes que señalan la capacidad de laurinterol para inducir apoptosis a través de una vía dependiente de p53, resaltando su potencial como agente antitumoral<sup>39</sup>.

#### Estrés oxidante y alteración del metabolismo energético

Más allá de los modelos tumorales, el laurinterol ha demostrado actividad antiparasitaria en *Naegleria fowleri* destacable mediante la inhibición de la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, lo que conduce a una reducción significativa de la producción de ATP (hasta un 99%), provocando un desequilibrio energético celular. Esto, favorece la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales generan daño en el ADN y activan rutas moleculares que culminan en apoptosis<sup>40</sup>. Aunque este mecanismo ha sido caracterizado principalmente en modelos antiparasitarios, resulta relevante compararlo con los efectos observados en modelos tumorales, donde el estrés oxidante y el colapso energético también son vías reconocidas de inducción de apoptosis.

En conjunto, la identificación de los mecanismos celulares implicados en la actividad biológica de laurinterol reviste gran relevancia, ya que permite comprender no solo los efectos observados, sino también las rutas moleculares responsables de su acción. Estos estudios permiten orientar investigaciones futuras hacia la validación de estas rutas, el diseño de estudios combinatorios y la predicción de limitaciones.

A pesar de la evidencia creciente sobre los mecanismos celulares asociados a la actividad biológica de los sesquiterpenos revisados, es importante considerar ciertas limitaciones metodológicas. La mayoría de los estudios se basa en modelos *in vitro* y en condiciones experimentales específicas, lo que condiciona la magnitud y el tipo de respuesta observada. Asimismo, el uso heterogéneo de extractos crudos frente a compuestos aislados, así como la falta de estandarización en concentraciones, tiempos de exposición y biomarcadores evaluados, limita la comparación directa entre estudios y la extrapolación de los resultados a contextos biológicos más complejos.

#### Discusión

Los sesquiterpenos marinos representan una clase de metaboli-

tos secundarios con amplio potencial farmacológico, caracterizados por una elevada diversidad estructural derivada de la formación de distintos esqueletos carbocíclicos a partir del farnesil pirofósforato. Esta plasticidad biosintética se refleja en una amplia gama de actividades biológicas, que incluyen efectos citotóxicos, antimicrobianos, antiinflamatorios, antiparasitarios y antiangiogénicos, lo que posiciona a estos compuestos como candidatos relevantes en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Entre los sesquiterpenos marinos mejor caracterizados, el laurinterol destaca por su capacidad para inducir muerte celular mediante mecanismos asociados a la alteración del metabolismo energético y al estrés oxidante. En modelos antiparasitarios, este compuesto inhibe la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> y promueve la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), conduciendo a daño en el ADN y a la activación de rutas de muerte celular programada. La presencia de mecanismos similares en otros sesquiterpenos ampliamente estudiados, como la partenolide y la artemisinina, sugiere la existencia de vías conservadas relacionadas con disfunción mitocondrial y estrés oxidante como ejes centrales de su actividad biológica.

Más allá de la citotoxicidad directa, diversos estudios han demostrado que los sesquiterpenos modulan procesos clave asociados a la progresión tumoral, incluyendo migración, invasión y angiogénesis. En modelos de cáncer de mama triple negativo, compuestos como la zerumbona y el α-zingibereno reducen la expresión de metaloproteínas de matriz (MMPs), IL-8 y VEGF, lo que se traduce en una disminución de la capacidad invasiva y angiogénica. Estos efectos sugieren que los sesquiterpenos no solo actúan como agentes antiproliferativos, sino también como moduladores de etapas tempranas del proceso metastásico, ampliando su potencial terapéutico.

No obstante, al interpretar estos resultados es necesario considerar el contexto experimental en el que fueron obtenidos. La mayoría de los estudios disponibles se basa en modelos *in vitro* y condiciones controladas, mientras que son aún limitados los trabajos que abordan parámetros como farmacocinética, toxicidad sistémica y eficacia *in vivo*. Asimismo, la variabilidad estructural característica de los sesquiterpenos marinos, influenciada por factores ambientales, geográficos y estacionales, representa un desafío adicional para la reproducibilidad experimental y la estandarización de estos metabolitos bioactivos.

En este escenario, resulta pertinente considerar nuevos enfoques metodológicos que permitan superar estas limitaciones y fortalecer la transición desde la exploración química hacia aplicaciones terapéuticas. Desde la perspectiva de la bioingeniería, el avance en la elucidación de rutas biosintéticas abre la posibilidad de implementar estrategias de producción heteróloga mediante sistemas microbianos o algales modificados genéticamente, lo que permitiría obtener sesquiterpenos específicos de manera reproducible y sostenible, reduciendo la dependencia de la biomasa natural.

De forma complementaria, la incorporación de principios de

química verde en los procesos de extracción, purificación y transformación de sesquiterpenos representa una vía prometedora para optimizar su obtención, minimizando el uso de solventes tóxicos y etapas sintéticas innecesarias. Estos enfoques son particularmente relevantes en el contexto de productos naturales marinos, donde la sostenibilidad y el impacto ambiental constituyen consideraciones fundamentales.

Asimismo, la metabolómica emerge como una herramienta clave para el estudio integral de los sesquiterpenos marinos, al permitir la correlación entre perfiles químicos complejos y respuestas biológicas específicas. Este enfoque resulta especialmente valioso en organismos del género *Laurencia*, donde los extractos crudos pueden contener múltiples metabolitos con posibles efectos sinérgicos, facilitando la identificación de compuestos clave y la comprensión de la variabilidad bioactiva observada entre estudios.

En conjunto, la integración de enfoques mecanísticos, analíticos y tecnológicos posiciona a los sesquiterpenos marinos como una fuente prometedora de moléculas terapéuticas multifuncionales. Su estudio sistemático, apoyado por estrategias de bioingeniería, química verde y metabolómica, será fundamental para avanzar hacia una validación preclínica más robusta y para evaluar su viabilidad en el desarrollo de terapias complementarias o alternativas, particularmente en el contexto del cáncer.

### Consideraciones finales y perspectivas

Los sesquiterpenos marinos del género *Laurencia* constituyen una fuente relevante de metabolitos bioactivos, caracterizados por una elevada diversidad estructural y un notable potencial terapéutico, particularmente en el contexto oncológico. Aunque la elucidación completa de sus rutas biosintéticas aún se encuentra en desarrollo, la identificación de intermediarios clave y de procesos de ciclación ha permitido avanzar en la comprensión de su origen y de la generación de estructuras químicas complejas.

Compuestos representativos, como el laurinterol, han mostrado efectos citotóxicos, antiinflamatorios y antiparasitarios en distintos modelos experimentales, asociados a mecanismos celulares como la inducción de apoptosis, la inhibición de migración e invasión celular, la modulación de la angiogénesis y la alteración del metabolismo energético. No obstante, la evidencia disponible se basa mayoritariamente en modelos *in vitro* y en condiciones experimentales específicas, lo que subraya la necesidad de profundizar en la validación de estos mecanismos y en la evaluación de su reproducibilidad en sistemas biológicos más complejos.

En este sentido, futuras investigaciones deberán enfocarse en estudios preclínicos integrales que permitan validar los mecanismos de acción propuestos y evaluar la eficacia, seguridad y viabilidad terapéutica de los sesquiterpenos marinos. De manera paralela, el desarrollo de estrategias sostenibles para su ob-

tención será fundamental para reducir la dependencia de la biomasa natural y facilitar su eventual aplicación farmacológica.

### Agradecimientos

Serrano-Salas Carolina agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento otorgado mediante la beca de maestría.

### Referencias

1. H Bartikova, V Hanusova, L Skalova, M Ambroz, I Bousova. Antioxidant, pro-oxidant and other biological activities of sesquiterpenes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **14**, 2478–2494 (2014). <https://doi.org/10.2174/156802661466141203120833>
2. M Jaspars, D De Pascale, JH Andersen, F Reyes, AD Crawford, A Ianora. The marine biodiscovery pipeline and ocean medicines of tomorrow. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, **96**, 151–158 (2016). <https://doi.org/10.1017/S0025315415002106>
3. M Barreca, V Spanò, A Montalbano, M Cueto, AR Díaz Marrero, I Deniz, *et al.* Marine Anticancer Agents: An Overview with a Particular Focus on Their Chemical Classes. *Marine Drugs*, **18**, 619 (2020). <https://doi.org/10.3390/md18120619>
4. Comprehensive Marine Natural Products Database. Structural Classification. Disponible en: <https://www.cmnpd.org/visualization> Achieved: 25/08/2025
5. M Harizani, E Ioannou, V Roussis. The *Laurencia Paradox*: An Endless Source of Chemodiversity. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **102**, 91–252 (2016). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-33172-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-33172-0_2)
6. I Arberas-Jiménez, N Nocchi, J Chao-Pellicer, I Sifaoui, AR Soares, AR Díaz-Marrero *et al.* Sesquiterpenos tipo chamigrana de *Laurencia dendroidea* como compuestos de plomo contra *Naegleria fowleri*. *Marine Drugs*, **21**, 224 (2023). <https://doi.org/10.3390/md21040224>
7. S García-Davis, K Leal-López, CA Molina-Torres, L Vera-Cabrera, AR Díaz-Marrero, JJ Fernández *et al.* Antimycobacterial Activity of Laurinterol and Aplysin from *Laurencia johnstonii*. *Marine Drugs*, **18**, 287 (2020). <https://doi.org/10.3390/md18060287>
8. I Merfort. Review of the analytical techniques for sesquiterpenes and sesquiterpene lactones. *Journal of Chromatography A*, **967**, 115–130 (2002). [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)01560-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)01560-6)
9. F Le Bideau, M Kousara, L Chen, L Wei, F Dumas. Tricyclic Sesquiterpenes from Marine Origin. *Chemical Reviews*, **117**, 6110–6159 (2017). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00502>
10. I Moreno-Gutiérrez, S Berenguel-Gómez, M Muñoz-Dorado, M Álvarez-Corral, I Rodríguez-García. Sesquiterpenes from Brown Algae. *Marine Drugs*, **23**, 210 (2025). <https://doi.org/10.3390/md23050210>
11. DK Ro, EM Paradise, M Ouellet, KJ Fisher, KL Newman, JM Ndungu *et al.* Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*, **440**, 940–943 (2006). <https://doi.org/10.1038/nature04640>

12. AJ Robles, J Peng, RM Hartley, B Lee, SL Mooberry. *Melampodium leucanthum*, a source of cytotoxic sesquiterpenes with anti-mitotic activities. **Journal of Natural Products**, **78**, 388–395 (2015). <https://doi.org/10.1021/np500768s>
13. RCE Silva, JSD Costa, RO Figueiredo, WN Setzer, JKRD Silva, JGS Maia *et al.* Monoterpenes and Sesquiterpenes of Essential Oils from *Psidium* Species and Their Biological Properties. **Molecules**, **26**, 965 (2021). <https://doi.org/10.3390/molecules26040965>
14. S García-Davis, A López-Arencibia, CJ Bethencourt-Estrella, D San Nicolás-Hernández, E Viveros-Valdez, AR Díaz-Marrero *et al.* Laurequinone, a Lead Compound against Leishmania. **Marine Drugs**, **21**, 333 (2023). <https://doi.org/10.3390/md21060333>
15. QB Yang, LF Liang. *Spongia* Sponges: Unabated Sources of Novel Secondary Metabolites. **Marine Drugs**, **22**, 213 (2024). <https://doi.org/10.3390/md22050213>
16. A Koutsaviti, M Kvasnicová, G Gonzalez, T Štenclová, S Agusti, CM Duarte *et al.* Isolation and Bioactivity Evaluation of Sesquiterpenes from an Alcyonarian of the Genus *Lemnalia* from the Saudi Arabian Red Sea. **Chemistry & Biodiversity**, **21**, e202400235 (2024). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400235>
17. C Avila. Terpenoids in Marine Heterobranch Molluscs. **Marine Drugs**, **18**, 162 (2020). <https://doi.org/10.3390/md18030162>
18. LR De Carvalho, JN Farias, P Riul, MT Fujii. Una descripción general de la distribución global de los diterpenos sintetizados por el complejo de algas rojas *Laurencia* (Ceramiales, Rhodomelaceae). **Marine Algae Extracts: Processes, Products, and Applications**, **14**, 245–266 (2015). <https://doi.org/10.1002/9783527679577.ch14>
19. XD Li, FP Miao., K Li, NY Ji. Sesquiterpenes and acetogenins from the marine red alga *Laurencia okamurae*. **Fitoterapia**, **83**, 518–522 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.12.018>
20. MM Kim, E Mendis, SK Kim. *Laurencia okamurae* extract containing laurinterol induces apoptosis in melanoma cells. **Journal of Medicinal Food**, **11**, 260–266 (2008). <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.575>
21. NY Ji, XM Li, K Li, LP Ding, JB Gloer, BG Wang. Diterpenes, sesquiterpenes, and a C15-acetogenin from the marine red alga *Laurencia mariannensis*. **Journal of Natural Products**, **70**, 1901–1905 (2007). <https://doi.org/10.1021/np070378b>
22. JY Chen, CY Huang, YS Lin, TL Hwang, WL Wang, SF Chiou *et al.* Halogenated Sesquiterpenoids from the Red Alga *Laurencia tristicha* Collected in Taiwan. **Journal of Natural Products**, **79**, 2315–2323 (2016). <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00452>
23. J Sun, D Shi, M Ma, S Li, S Wang, L Han *et al.* Sesquiterpenes from the red alga *Laurencia tristicha*. **Journal of Natural Products**, **68**, 915–919 (2005). <https://doi.org/10.1021/np050096g>
24. G Topcu, Z Aydogmus, S Imre, AC Gören, JM Pezzuto, JA Clement *et al.* Brominated sesquiterpenes from the red alga *Laurencia obtusa*. **Journal of Natural Products**, **66**, 1505–1508 (2003). <https://doi.org/10.1021/np030176p>
25. JRB Monteiro, RP Rodrigues, AC Mazzuco, R de Cassia Ribeiro Gonçalves, AF Bernardino, RM Kuster *et al.* *In Vitro* and *In Silico* Evaluation of Red Algae *Laurencia obtusa* Anticancer Activity. **Marine Drugs**, **21**, 318 (2023). <https://doi.org/10.3390/21060318>
26. TL Biá Ventura, FL da Silva Machado, MH de Araujo, LM de Souza Gestinari, CR Kaiser, F de Assis Esteves *et al.* Nitric Oxide Production Inhibition and Anti-Mycobacterial Activity of Extracts and Halogenated Sesquiterpenes from the Brazilian Red Alga *Laurencia dendroidea* J. Agardh. **Pharmacognosy Magazine**, **11**, 611–618 (2015). <https://doi.org/10.4103/0973-1296.172972>
27. MA Tammam, MG Daskalaki, N Tsoureas, O Kollinati, A Mahdy, SC Kampranis *et al.* Secondary Metabolites with Anti-Inflammatory Activity from *Laurencia majuscula* Collected in the Red Sea. **Marine Drugs**, **21**, 79 (2023). <https://doi.org/10.3390/21020079>
28. H Su, DY Shi, J Li, SJ Guo, LL Li, ZH Yuan *et al.* Sesquiterpenes from *Laurencia similis*. **Molecules**, **14**, 1889–1897 (2009). <https://doi.org/10.3390/molecules14051889>
29. T Kamada, CS Vairappan. Non-halogenated new sesquiterpenes from Bornean *Laurencia snackeyi*. **Natural Product Research**, **31**, 333–340 (2017). <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1241996>
30. LS De Oliveira, DA Tschoeke, AS de Oliveira, LJ Hill, WC Paradis, LT Salgado *et al.* New Insights on the terpenome of the red seaweed *Laurencia dendroidea* (Florideophyceae, Rhodophyta). **Marine Drugs**, **13**, 879–902 (2015). <https://doi.org/10.3390/21020879>
31. MD Awouafack, P Tane, V Kuete, JN Eloff. 2 - Sesquiterpenes from the Medicinal Plants of Africa. **Medicinal Plant Research in Africa**, 33–103 (2013). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405927-6.00002-3>
32. J Han, SY Bae, SJ Oh, J Lee, JH Lee, HC Lee *et al.* Zerumbone suppresses IL-1 $\beta$ -induced cell migration and invasion by inhibiting IL-8 and MMP-3 expression in human triple-negative breast cancer cells. **Phytotherapy Research**, **28**, 1654–1660 (2014). <https://doi.org/10.1002/ptr.5178>
33. E al-Adha, AS Alanazi, S Koosha, AA Alrasheedy, F Azam, IM Taban *et al.* Zerumbone Induces Apoptosis in Breast Cancer Cells by Targeting  $\alpha v\beta 3$  Integrin upon Co-Administration with TP5-iRGD Peptide. **Molecules (Basel, Switzerland)**, **24**, 2554. (2019) <https://doi.org/10.3390/molecules24142554>
34. BA Ferreira, RF Silva, FBR de Moura, CT Narduchi, SR Deconte, P Sartorelli *et al.*  $\alpha$ -Zingiberene, a sesquiterpene from essential oil from leaves of *Casearia sylvestris*, suppresses inflammatory angiogenesis and stimulates collagen deposition in subcutaneous implants in mice. **Natural Product Research**, **36**, 5858–5862 (2022). <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.2019729>
35. Y Lee. Cytotoxicity Evaluation of Essential Oil and its Component from *Zingiber officinale* Roscoe. **Toxicological Research**, **32**, 225–230. (2016). <https://doi.org/10.5487/TR.2016.32.3.225>
36. BA Ferreira, FBR Moura, IS Cassimiro, VS Londero, MM Gonçalves, JHG Lago *et al.* Costic acid, a sesquiterpene from *Nectandra barbellata* (Lauraceae), attenuates sponge implant-induced inflammation, angiogenesis and collagen deposition *in vivo*. **Fitoterapia**, **175**, 105939 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.105939>

37. M Kladi, H Xenaki, C Vagias, P Papazafiri, V Roussis. New cytotoxic sesquiterpenes from the red algae *Laurencia obtusa* and *Laurencia microcladlia*. **Tetrahedron**, **62**, 182–189 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.113>
38. S García-Davis, E Viveros-Valdez, AR Díaz-Marrero, JJ Fernández, D Valencia-Mercado, O Esquivel-Hernández *et al.* Efecto antitumoral del laurinterol en cultivo 3D de explantes de cáncer de mama. **Drogas Marinas**, **17**, 201 (2019). <https://doi.org/10.3390/md17040201>
39. J Elia, K Petit, JM Huvelin, M Tannoury, M Diab-Assaf, D Carboneille *et al.* Acetone Fraction of the Red Marine Alga *Laurencia papillosa* Reduces the Expression of Bcl-2 Anti-apoptotic Marker and Flotillin-2 Lipid Raft Marker in MCF-7 Breast Cancer Cells. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, **19**, 321–330 (2020). <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.1100933>
40. I Arberas-Jiménez, S García-Davis, A Rizo-Liendo, I Sifaoui, EQ Morales, JE Piñero *et al.* Cyclolauranes as plausible chemical scaffold against *Naegleria fowleri*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, **149**, 112816 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112816>