

## 1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: ESTADO DEL ARTE ACTUALIZADO

La metodología del proceso de revisión consistió en una búsqueda sistemática de la información bibliográfica disponible relativa a la composición química y nutricional de las 4 especies de algas pardas (Phaeophyta) empleadas en el estudio (*Himanthalia elongata*, *Laminaria ochroleuca*, *Saccharina latissima* y *Undaria pinnatifida*) que son reconocidas como fuentes de fucoxantina, un carotenoide con potenciales aplicaciones como aditivo alimentario, componente de alimentos funcionales o ingrediente funcional en la industria cosmética y farmacéutica. La búsqueda de esta literatura científica se llevó a cabo empleando varias bases de datos (Scopus, ScienceDirect, PubMed) y el motor de búsqueda de acceso libre Google Scholar. La búsqueda incluyó las siguientes palabras claves, originalmente en inglés: Fucoxantina – Composición Nutricional, Algas Pardas (Especies) – Composición Química, Algas Pardas (Especies) – Fucoxantina, Bioactividades (Especies) – Aplicaciones, Fucoxantina – Actividad Antioxidante, Fucoxantina – Actividad Antiinflamatoria, Fucoxantina – Actividad Neuroprotectora, Fucoxantina – Productos, Fucoxantina. De esta búsqueda se recopilieron 487 artículos, de los que se seleccionaron 281 en base a la relevancia y significancia de sus descubrimientos, su metodología empleada y su reproducibilidad. Se ha considerado que esta recopilación de información actualizada en la presente memoria puede proporcionar una base para la comunidad científica, así como para la industria.

### 1.1. Algas comestibles como fuente de compuestos bioactivos

Aproximadamente el 70% de la superficie de la Tierra está cubierto por agua marina. En las últimas décadas, diversos organismos marinos se han revelado como una prometedora fuente de compuestos funcionales beneficiosos para la salud, como vitaminas, minerales esenciales, fibra alimentaria, ácidos grasos poliinsaturados (AGPIs) omega-3, además de un amplio número de péptidos, enzimas o sustancias antioxidantes. Por ello, la biodiversidad que contienen los océanos, se ha considerado como una posible fuente de compuestos con potenciales bioactividades aún por descubrir [1]. En este sentido, varias macroalgas han sido empleadas tradicionalmente como alimentos o remedios medicinales. La evidencia arqueológica sugiere que poblaciones costeras distantes entre sí empleaban estos componentes marinos desde al menos el 14000 dC con estos fines [2]. En concreto, las algas han formado parte de la dieta oriental desde tiempos inmemoriales debido a su alto valor nutricional [3], lo que ha impulsado su utilización como ingrediente alimentario en todo el mundo [4,5]. En los países orientales, las algas más utilizadas para este fin son las especies de los géneros *Undaria*, *Porphyra* y *Laminaria*, conocidas comúnmente como wakame, nori y kombu, respectivamente. Su inclusión en la dieta se ha generalizado y su consumo ha resultado en la producción controlada de estas especies. Además de este uso ancestral en la alimentación, las algas contienen otros compuestos, como los hidrocoloides, que han sido ampliamente aplicados en la industria farmacéutica y/o cosmética [5]. Por ello, las algas están bajo el foco de atención de diferentes áreas de investigación e industria con el fin de magnificar su uso como posible fuente de compuestos con potencial bioactivo, como ácidos grasos, carotenoides, polisacáridos, fitoesteroles, compuestos fenólicos o pigmentos, ya que estos son moléculas asociadas con muchos efectos beneficiosos para la salud, como propiedades anticoagulantes, antitumorales [6] o antioxidantes [5]. Por tanto, el desarrollo de nuevos ingredientes funcionales para formulaciones alimentarias, cosméticas y farmacéuticas [7] a partir de compuestos presentes en las algas está incrementando su importancia. Esto confluye con una creciente demanda mundial por parte de los consumidores de productos con aditivos artificiales reducidos o ausentes y la popularización de compuestos de origen natural con diversas aplicaciones como ingredientes y aditivos en los campos mencionados. En este sentido, las macroalgas pueden ser una fuente viable de estos compuestos y representar la materia prima para el desarrollo de productos innovadores con aplicaciones eficaces (**Figura 1**).



**Figura 1.** Alineación de las tendencias de mercado y consumo con las propiedades de las macroalgas como fuente de compuestos bioactivos. El creciente cultivo de macroalgas confluye con las demandas de los consumidores y estas pueden representar la base de futuras oportunidades de mercado [8,9].

Aunque los extractos de algas se pueden utilizar en varios productos, continúan empleándose principalmente como ingredientes alimentarios en la formulación de productos alimentarios (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Aplicaciones alimentarias y nutricionales de algas rojas, pardas y verdes.

| NOMBRE   | APLICACIONES   | REGIÓN/PAÍS                              | REF. |
|--|--|--|------|
| <b>ALGAS ROJAS (RHODOPHYTA)</b>  |  |  |      |
| <i>Porphyra</i> (alga nori)  | Cultivada para uso alimentario   | Asia                                     | [10] |
| <i>Saccharina japonica</i>   | Cultivada para uso alimentario   | Japón                                    | [10] |
| <i>Palmaria palmata</i> (Dulse)  | Ingrediente culinario, saborizante   | EEUU, Canadá, Escocia, Irlanda, Islandia | [10] |
| <i>Gelidium</i> sp., <i>Gracilaria</i> sp., <i>Pterocladia</i> sp., <i>Acanthopeltis</i> sp., <i>Ahnfeltia</i> sp. | Relleno de Instant pie fillings, canned meats or fish, bakery icings, beer and wine clarifiers | Asia                                     | [10] |
| <i>Eucheuma</i> sp., <i>Chondria</i> sp., <i>Iridaea</i> sp.   | Thickening and stabilizers, imitation of creams, puddings, syrups, canned pet foods.           | Filipinas, Irlanda, Chile, EEUU, Canadá  | [10] |
| <i>Grateloupia</i> sp.   | Como ingrediente vegetal   | Indo-Pacífico                            | [11] |
| <b>ALGAS ROJAS (PHEOPHYTA)</b>   |  |  |      |
| <i>Sargassum fusiforme</i> , <i>Sargassum dentifolium</i>  | Cultivada en bajo volumen (alimento aves de corral, mejora calidad de huevos)                  | Europa, Asia, Norteamérica               | [10] |
| <i>Ascophyllum nodosum</i>   | Alimento animal (rumiantes y aves de corral) y humano  | Noruega, Reino Unido, Portugal, EEUU     | [10] |
| <i>Undaria</i> sp., <i>Hizikia</i> sp.   | Frita o hervida en sopas   | Japón, Corea, China                      | [8]  |
| <i>Macrocystis</i> sp., <i>Laminaria</i> sp.   | Helados, siropes, ensaladas (texturizante, emulsificante, espesante)                           | Europa, EEUU                             | [10] |
| <i>Ascophyllum</i> sp.   | Alimento de ganado ( <i>p.e.</i> rumiantes)  | Islandia                                 | [10] |
| <i>Laminaria digitata</i> , <i>L. hyperborea</i> , <i>L. latissima</i>   | Alimento animal  | Europa, Asia                             | [8]  |
| <i>Laminaria japonica</i>  | Frita o hevida en sopas  | Asia                                     | [8]  |
| <i>Fucus vesiculosus</i>   | Alimento porcino   | Suecia                                   | [10] |

|                                   |  |  |      |
|-----------------------------------|--|--|------|
| <i>Enteromorpha prolifera</i>     | Alimento de aves de corral   | Europa                                       | [10] |
| <i>Pelvetia canaliculata</i>      | Alimento porcino, registro de consumo humano en hambrunas  | Escocia, Irlanda                             | [10] |
| <b>ALGAS VERDES (CHLOROPHYTA)</b> |  |  |      |
| <i>Caulerpa</i> sp.               | Cultivada en bajo volumen (alimento aves de corral, mejora calidad de huevos), y humano ("caviar verde") | Europa, Asia, Norteamérica                   | [10] |
| <i>Monostroma</i> sp.             | Ensaladas, sopas, condimento con carne o pescado   | Europa, Asia                                 | [10] |
| <i>Ulva lactuca</i>               | Lambs feed, soups, salads  | Europa, EEUU, Asia, Australia, Nueva Zelanda | [10] |
| <i>Ulva intestinalis</i>          | Alimento para conejos  | Egipto, Arabia Saudí                         | [10] |
| <i>Chaetomorpha linum</i>         | Alimento bovino  | Túnez  | [10] |

En general, las macroalgas constituyen alimentos con un bajo contenido calórico, siendo ricas en polisacáridos no digeribles, proteínas y aminoácidos esenciales, vitaminas, minerales esenciales como sodio, cloro, potasio o yodo y compuestos fenólicos, con contenido variable entre especies. Diversos estudios han descrito la presencia de compuestos fenólicos como el ácido 4-hidroxibenzoico, epigallocatequina y epicatequina en varias macroalgas. Además, se ha reportado la presencia de bromofenoles en todos los grupos de macroalgas. Sin embargo, los compuestos fenólicos más estudiados en este grupo son los florotaninos, característicos de las algas pardas [12,13], los cuales han demostrado actividades antiinflamatorias, antialérgicas, antimicrobianas, antihipertensivas, antidiabéticas y radioprotectoras [14,15]. A pesar de su bajo contenido en lípidos totales, las macroalgas son relativamente ricas en AGPIs, destacando los omega-3 como el ácido docosahexaenoico (C22: 6n3) y el ácido eicosapentaenoico (C20: 5n-3) [15–17]. Por otro lado, las fibras dietéticas de macroalgas (polisacáridos no digestivos) han mostrado algunas bioactividades, como antioxidantes, antiinflamatorias, anticoagulantes, anticancerígenas, antimicrobianas y antivirales y también presentan efectos prebióticos en humanos [14,15]. Además, se ha demostrado que carotenoides extraídos de macroalgas previenen diversas enfermedades crónicas o agudas, incluido el cáncer [15,18]. Sin embargo, las propiedades químicas y nutricionales del producto de algas pueden diferir dependiendo de diferentes factores, como la especie, las condiciones de cosecha (temporada y factores ambientales), la región geográfica y el proceso de elaboración del producto [16,17,19].

Teniendo todo esto en cuenta, cada vez se presta mayor atención a estas matrices vegetales, intentando darles nuevos usos como posibles fuentes de compuestos con potencial bioactivo, como los ácidos grasos, carotenoides, polisacáridos, fitoesteroles, compuestos fenólicos, etc., ya que son moléculas asociadas con muchos efectos beneficiosos para la salud [5,6,20]. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos ingredientes funcionales para alimentación o formulación cosmética y farmacéutica a partir de compuestos presentes en algas está ganando importancia, a la vez que atractivo. Los estudios llevados a cabo con algas pardas son los que reportan mayor cantidad de componentes bioactivos, superando a las algas rojas y verdes. Ejemplo de dichos compuestos de interés son florotaninos, filofeofilin o fucoxantina, entre otros metabolitos [21,22].

En particular, la fucoxantina ha ganado mucha atención en los últimos años. En la bibliografía se le asocian numerosos beneficiosos efectos en la salud, de ahí que sea el pigmento más llamativo, en cuanto a investigación se refiere, de todos los que contienen las algas [23]. La fucoxantina, es un metabolito secundario perteneciente al grupo de los carotenoides y se considera uno de los pigmentos más abundantes y característicos de las algas pardas [24]. Diversos estudios reportan y demuestran varias actividades biológicas y terapéuticas asociadas a dicha molécula, tales como capacidad antioxidante, anticancerígena, antihipertensiva, antiinflamatoria, antidiabética, antiobesidad e incluso antiangiogénica [1,25–30]. Sin embargo, hasta la fecha, la bioactividad más estudiada e investigada sigue siendo la capacidad antioxidante y los efectos de esta en la salud, tanto de cara a una posible aplicación en el sector alimentario, como en el farmacéutico [30–33]. Por lo tanto, las algas marrones pueden ser consideradas como una prometedora fuente de fucoxantina y otros compuestos de interés,

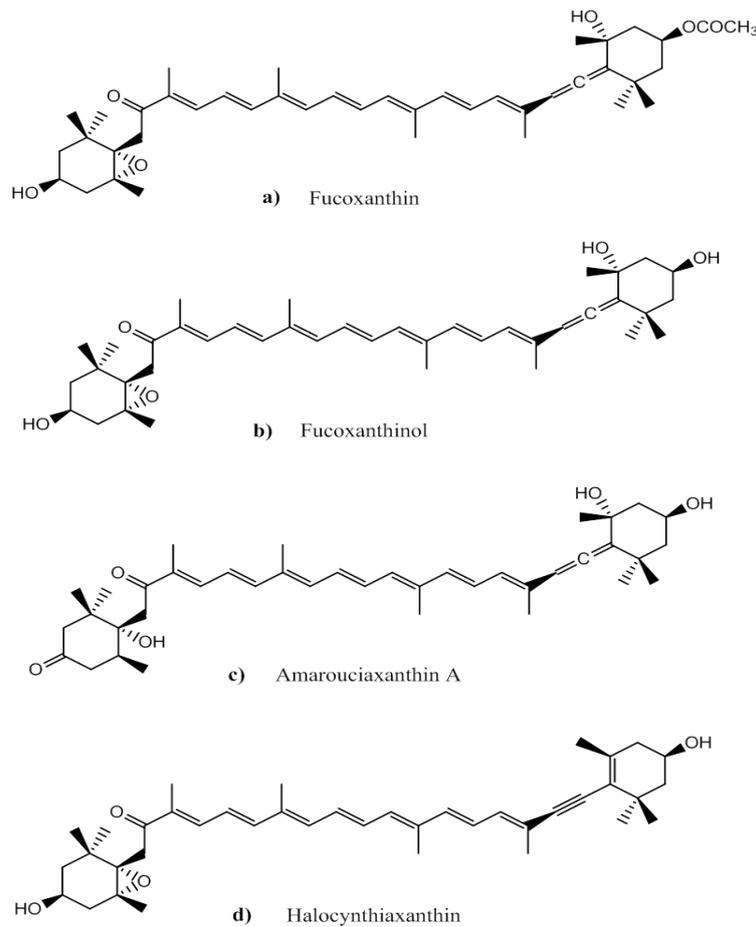
de modo que se pueda lograr el avance de los estudios relacionados con las capacidades y potenciales beneficiosas de dichos compuestos, así como una posible aplicación industrial de los mismos [34].

A pesar de que los carotenoides pueden ser sintetizados artificialmente, siguiendo protocolos de laboratorio, la extracción de fucoxantina a partir de algas conlleva más ventajas, tales como accesibilidad y seguridad, además de ser la alternativa más económica. Si bien es cierto que la cantidad de dicha sustancia que contienen las algas, así como el rendimiento de su extracción, es muy variable, asombrosamente está presente en la mayoría de las algas pardas. Algunos ejemplos de algas comestibles que contienen dicha sustancia son *Undaria pinnatifida*, *Eisenia bicyclis*, *Sargassum fusiforme*, *Alaria crassifolia*, *Sargassum horneri*, *Cystoseira hakodatensis* o *Laminaria japonica* [35].

De igual modo, existen otros compuestos con bioactividad, como los compuestos fenólicos, que representan un grupo grande y diverso de metabolitos secundarios, caracterizado por la presencia de uno o más grupos fenólicos. Los compuestos fenólicos son conocidos por sus amplias funcionalidades biológicas, que incluyen capacidades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas, antimicrobianas, entre otras. Las algas marinas, especialmente las algas pardas, se han estudiado ampliamente como una rica fuente de compuestos fenólicos con potencial bioactivo [36].

## **1.2. Fucoxantina: metabolitos, matrices principales y propiedades biológicas**

En las algas pardas, la fucoxantina se sintetiza a través de la vía del ciclo de la xantofila que convierte la zeaxantina en fucoxantina a través de la anteraxantina, violaxantina y diadionoxantina; y por lo general, las algas que poseen este ciclo son capaces de producir fucoxantina [37]. Este compuesto representa uno de los principales pigmentos accesorios que se encuentran en los cloroplastos de las algas pardas, junto con la clorofila a y c, o el  $\beta$ -caroteno. Además, es una molécula muy abundante, representando aproximadamente el 10% del total de carotenoides en la naturaleza [21]. Actualmente, el volumen de mercado de este pigmento mantiene una tasa de crecimiento anual promedio de 2.47%, que en dólares estadounidenses representó un aumento de 92 millones de \$ en 2014 a 99 millones de \$ en 2017. Se ha estimado una expansión futura del mercado de fucoxantina que podría alcanzar los 120 millones de dólares en 2022 [38]. La primera vez que se aisló fucoxantina fue en 1914 en Alemania a partir de algas de los géneros *Dictyota*, *Fucus* y *Laminaria* [39]. Desde entonces, se ha detectado la presencia de este carotenoide en muchos otros géneros de macroalgas pardas como *Alaria*, *Ascophyllum*, *Carpophyllum*, *Cladosiphon*, *Cystophora*, *Cystoseira*, *Dictyota*, *Ecklonia*, *Ectocarpus*, *Eisenia*, *Fucus*, *Himanthalia*, *Hizikia*, *Ishige*, *Kjellmaniella*, *Laminaria*, *Myagropsis*, *Padina*, *Pelvetia*, *Petalonia*, *Saccharina*, *Sargassum*, *Schytosiphon*, *Sporochnus*, *Turbinaria*, y *Undaria* [35]. De estas amplias variedades de géneros, en la actualidad, la especie de alga más utilizada para la extracción de la fucoxantina es *Undaria pinnatifida* (wakame) debido a su alto contenido, que puede llegar al 10% de su fracción lipídica [40]. Por otro lado, se ha observado que algunas microalgas unicelulares también sintetizan fucoxantina y se consideran organismos productores muy eficientes, ya que pueden ser cultivadas de forma sencilla y económica, produciendo altas concentraciones de diferentes biomoléculas, como este pigmento. La producción de fucoxantina se ha estudiado principalmente en diatomeas (Bacillariophyceae), incluidas *Phaeodactylum tricorutum*, *Chaetoceros* sp., *Cylindrotheca closterium* y *Odontella aurita* [41,42].



**Figura 2.** Representación de las estructuras de a) fucoxantina, b) fucoxantínol, c) amarociaxantina A and d) halocintixantina.

La estructura química de la fucoxantina está constituida por un esqueleto caroteno oxigenado con posibles grupos funcionales como restos epoxi, hidroxilo, carbonilo y carboxilo, incluyendo además un enlace alénico que refuerza la singularidad de esta molécula (**Figura 2A**) [42]. Este pigmento que proporciona su característico color pardo o verde oliva a las feofíceas absorbe luz en el espectro visible azul-verde a amarillo-verde, en el rango de 450 a 540 nm de longitud de onda. Como pigmento, su función esencial es la de absorber la energía lumínica y transferirla hasta los complejos asociados de proteínas y clorofilas. En este sentido, la fucoxantina se ha descrito como un pigmento altamente eficiente, considerando esta característica en relación a su estructura única [43]. Algunas de las características y propiedades físicas de la fucoxantina se presentan en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Características de la fucoxantina.

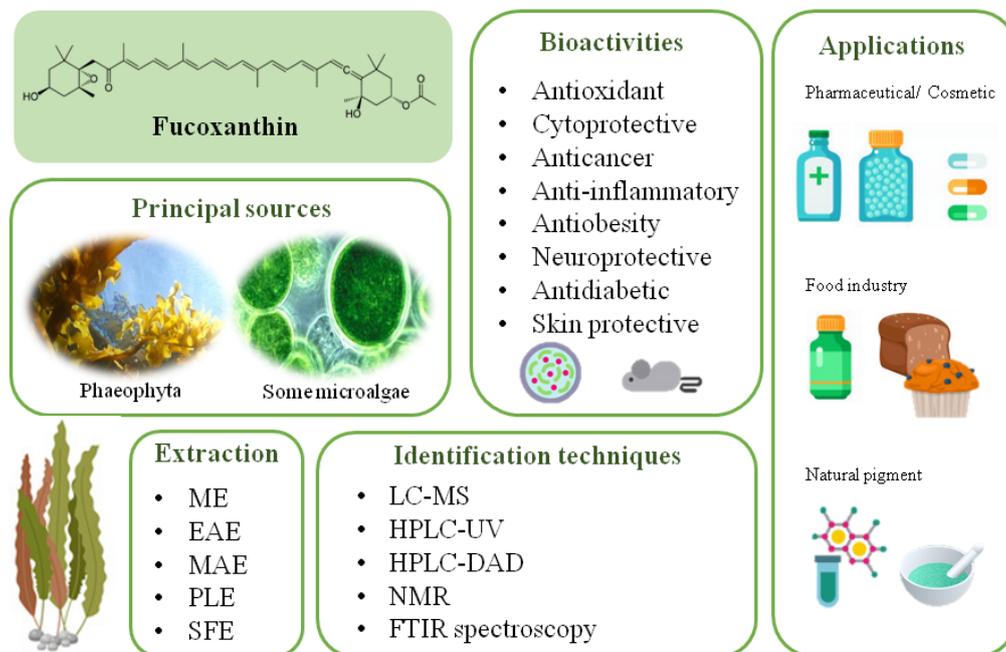
|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Fórmula molecular:</b>   | $C_{42}H_{58}O_6$  |
| <b>Nombre IUPAC:</b>        | [(1S,3R)-3-hidroxi-4-[(3E,5E,7E,9E,11E,13E,15E)-18-[(1S,4S,6R)-4-hidroxi-2,2,6-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-il]-3,7,12,16-tetrametil-17-oxooctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15-octaeniliden]-3,5,5-trimetilciclohexil] acetato |
| <b>Peso molecular:</b>      | 658.9 g/mol  |
| <b>Densidad:</b>            | $1.1 \pm 0.1$ g/cm <sup>3</sup>  |
| <b>Punto de ebullición:</b> | $764.1 \pm 60.0^\circ\text{C}$ a 760 mm Hg   |
| <b>Punto de destello:</b>   | $223.0 \pm 26.4^\circ\text{C}$   |

En cuanto los estudios de sus bioactividades, diferentes metabolitos de fucoxantina han sido detectados en plasma, hígado o tejido adiposo, dependiendo de las especies seleccionadas para el ensayo *in vivo*, la presencia o ausencia de patologías inducidas en estos modelos experimentales, la duración del ensayo y la dosis de fucoxantina administrada. La amplia variabilidad observada a lo largo de los estudios publicados dificulta su completa comparación y escalado. Sin embargo, se pueden extraer resultados generales relativos a la biodisponibilidad y metabolismo de la fucoxantina a partir de estos trabajos. Estudios *in vivo* realizados en ratones y ratas han demostrado que la fucoxantina, tras su administración oral, sufre diferentes modificaciones químicas, catalizadas por enzimas específicas de cada órgano diana. La digestión gastrointestinal de la fucoxantina parece tener lugar durante 2 h, por lo que en ese período es probable que se detecte en el plasma o en el hígado de los ratones [44,45]. Un estudio realizado con la línea celular humana de cáncer colorrectal Caco-2, comúnmente utilizada como modelo de barrera del epitelio intestinal para evaluar las tasas de absorción intestinal, mostró que la fucoxantina se transforma en fucoxantínol (**Figura 2B**) [25,46]. Se ha sugerido que esta biotransformación está mediada por lipasas o esterasas que desencadenan su hidrólisis y se ha comprobado que ocurre de forma similar en otros animales como gallinas, ratones o ratas [25,45,47,48]. Una vez desacetilada, la fucoxantina se convierte en una molécula no polar de mayor biodisponibilidad que puede ser incorporada en quilomicrones que distribuyen fucoxantínol a diferentes órganos sistémicos; principalmente hígado, pulmones, riñón, corazón y bazo [25,46,49]. En otros órganos, la fucoxantina, ya transformada en fucoxantínol, parece metabolizarse rápidamente por la acción de una reductasa o deshidrogenasa de cadena corta para convertirse en amarouciaxantina A (**Figura 2C**). Los estudios sobre líneas celulares de hepatocitos HepG2 comprobaron que el fucoxantínol se convierte en amarouciaxantina A mediante una reacción de deshidrogenación/isomerización. Este paso probablemente está catalizado por una deshidrogenasa dependiente de NAD(P)<sup>+</sup> y sus niveles más altos se detectaron predominantemente en microsomas hepáticos [45]. Como en el caso del fucoxantínol, la amarouciaxantina A también alcanza la circulación sistémica y alcanza objetivos adicionales, principalmente el tejido adiposo [42,50,51]. De hecho, cuando los animales fueron alimentados durante períodos superiores a una semana, se detectaron fucoxantina y sus metabolitos en la sangre y otros órganos o tejidos además de los considerados principales [50,51]. En el caso de las gallinas alimentadas con *Fucus serratus*, el fucoxantínol llega a la yema de huevo, siendo el principal carotenoide identificado [48].

Además de ensayada en modelos animales, la fucoxantina también se administró a humanos en diferentes experimentos donde se evaluó su metabolización. Uno de los experimentos consistió en la administración de una concentración de 6,1 mg de fucoxantina (extraída de wakame) durante una semana mientras que el otro proporcionó una dosis única de 31 mg de fucoxantina (obtenida de Kombu). El fucoxantínol se detectó en los análisis de sangre en ambos experimentos; de hecho, en el último ensayo se mostraron cantidades relativas más altas de fucoxantínol en humanos que en animales, mientras que la amarouciaxantina A estuvo ausente [52,53]. Por otro lado, el segundo ensayo proporcionó una observación interesante en la que se compararon los datos humanos con los resultados obtenidos en ratones. Los autores concluyeron que la dosis administrada para humanos era siete veces menor, mientras que la concentración de fucoxantínol en plasma era solo un tercio o la mitad de la de los ratones. Los datos obtenidos de otros experimentos arrojaron resultados similares, mostrando que un suplemento dietético de 0.024 mg de fucoxantina por kilo y por día fue suficiente para reducir el tejido adiposo blanco abdominal en humanos [54], mientras que para lograr los mismos resultados en ratones obesos fue necesario administrar una dosis superior a 100 mg de fucoxantina por kilo y por día [31,55]. La menor concentración de fucoxantina o fucoxantínol detectada o las altas dosis necesarias para tener efectos en ratones pueden deberse al metabolismo más rápido de estos animales, pequeño tamaño y vida corta, así como sus diferentes capacidades de absorción intestinal [56]. En cambio, la falta de amarouciaxantina A en el plasma humano puede deberse a la falta de información sobre la ruta metabólica que sigue la fucoxantina en diferentes órganos, sugiriendo que los procesos metabólicos a los que está sometida esta molécula aún no se encuentran descritos en precisión. Todos estos metabolitos mencionados pueden aparecer asimismo en las propias algas

pardas como productos de degradación oxidativa de la fucoxantina. Como ejemplo, en un estudio se logró aislar además de fucoxantanol, otra isoforma, la halocintiaxantina, de *U. pinnatifida* (Figura 2D) [57]. Quedan por elucidar muchos factores en el metabolismo de la fucoxantina, por lo que la investigación en torno a sus rutas metabólicas así como el estudio de estos compuestos es un campo de interés, pues ya que se ha demostrado que el fucoxantanol puede producir efectos funcionales similares o mayores que la fucoxantina [58].

Considerando esta información, aunque muchos carotenoides pueden sintetizarse artificialmente, su extracción de fuentes naturales como algas presenta mayores ventajas. En el caso específico de la fucoxantina, la fácil accesibilidad a sus productores naturales, mayoritariamente algas pardas, hace a este pigmento una alternativa económica y ecológica con valor como ingrediente natural, a la vez que posibilita evitar los problemas de seguridad provocados por el uso de reactivos potencialmente contaminantes o peligrosos en su producción. Por contra, el rendimiento de extracción de fucoxantina puede ser altamente variable según la especie seleccionada y la técnica de extracción empleada. Por tanto, es fundamental identificar especies de algas con características óptimas en cuanto a producción de fucoxantina, los métodos de extracción y purificación más prometedores, al tiempo que se ofrece un panorama completo de las bioactividades descritas de la fucoxantina que incluye biodisponibilidad, dosis y estabilidad de la molécula para su potencial aplicación en la industria farmacéutica, cosmética o alimentaria (Figura 3).



**Figura 3.** Las principales fuentes de fucoxantina son las algas pardas (Phaeophyta) y algunas microalgas. Se han empleado varias técnicas para extraer fucoxantina, como la extracción por maceración (ME), la extracción asistida por enzimas (EAE), la extracción asistida por microondas (MAE), la extracción líquida presurizada (PLE) o la extracción por fluido supercrítico (SFE). Tras la extracción, la etapa de identificación se ha realizado mediante diferentes técnicas cromatográficas y espectroscópicas. La fucoxantina ha ganado atención en las últimas décadas, debido a la amplia variedad de actividades beneficiosas atribuidas, como los efectos antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerosos o neuroprotectores y sus aplicaciones adicionales en la industria, incluido el desarrollo de productos farmacéuticos, cosméticos y alimentarios innovadores.

En las últimas décadas, los efectos biológicos y potencialmente terapéuticos de este carotenoide se han puesto de relieve a través de la evidencia recogida en multitud de estudios científicos que recogen

sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antihipertensivas, antiobesidad, antidiabéticas, antiangiogénicas, antitumorales o fotoprotectoras [1,26–29,46,49,59–61] (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Sumario de bioactividades descritas de fucoxantina y ensayos y modelos empleados.

| ACTIVIDADES                      | MODELOS   | REF.    |
|----------------------------------|---|---------|
| <b>Antioxidant</b>               | DPPH, ABTS, hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide anion and singlet oxygen.   | [62,63] |
|                                  | DPPH.   | [57]    |
|                                  | FRAP assay.   | [64]    |
|                                  | Monkey kidney fibroblast cells (Vero).  | [1]     |
|                                  | Inhibit lipid accumulation and ROS formation <i>in vitro</i> 3 T3-L1 mouse adipocytes.  | [65]    |
|                                  | SH-SY5Y human neuroblastoma cells, primary cerebellar granule neurons and human hepatic LO2 cells.  | [62,66] |
|                                  | Protected against oxidative stress by reducing the levels of lipid peroxidation and increasing the activity of catalase and glutathione transferase.                            | [47]    |
| <b>Cytoprotective</b>            | Human fibroblasts   | [60]    |
|                                  | Human hepatic LO2 cell  | [62]    |
|                                  | Pre-treated <i>in vitro</i> Hep G2 human liver cancer cells   | [65]    |
|                                  | Protected photoreceptor cells (rod cells and cone cells) on an <i>in vivo</i> rabbit model  | [67]    |
| <b>Anticancer</b>                | Inhibit growth and induce apoptosis on B16-F10 melanoma, BNL CL.2 embryonic liver and Neuro2a neuroblastoma murine cell lines   | [59]    |
|                                  | GOTO, human colon carcinoma WiDr, HepG2, Burkitt's and Hodgkin's lymphoma and T-cell leukemia cells   | [68]    |
|                                  | Caco-2, HT-29, DLD-1  | [69]    |
|                                  | Human cervical cancer SiHa cells  | [70]    |
| <b>Anti-inflammatory</b>         | Inhibiting inducible nitric oxide synthase (iNOS) and cyclooxygenase 2 (COX-2) protein expression   | [71]    |
|                                  | Inhibition of mRNA expressions of interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), COX-2 and iNOS in Raw 264.7 macrophages co-cultures, and in 3 T3-L1 adipocyte cells | [72]    |
| <b>Antiobesity</b>               | Obese mice and rats   | [73]    |
| <b>Neuroprotective</b>           | Inhibition in the expression of N-myc, a proto-oncogene protein, as well as proliferation of GOTO cells   | [74]    |
|                                  | Activation of Nrf2 and its target genes   | [75]    |
|                                  | Nrf2-ARE and Nrf2-autophagy pathways in <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> models of Traumatic Brain Injury   | [76]    |
| <b>Antidiabetic</b>              | Adrb3, GLUT4, MCP-1   | [72]    |
|                                  | Supercharged mice, Adrb3, GLUT4, MCP-1  | [31]    |
|                                  | HRAR, RLAR, PTP1B, AGE  | [77]    |
|                                  | Diabetic mice   | [78]    |
| <b>Skin protective</b>           | <i>In vivo</i> and <i>in vitro</i> studies  | [79]    |
|                                  | Inhibitory effect on tyrosinase activity in guinea pigs   | [80]    |
|                                  | Human fibroblast cells  | [60]    |
| <b>Cardiovascular protection</b> | Stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP)  | [81].   |
| <b>Geroprotective activity</b>   | <i>Drosophila melanogaster</i> and <i>Caenorhabditis elegans</i>  | [82]    |
|                                  | Transcriptome analysis  | [83]    |
|                                  | Normal human cells LECh4 (81)   | [84]    |
|                                  | Rat glioma cells model  | [85]    |
| <b>Hepatoprotection</b>          | Mice fed a high-fat diet  | [86]    |
|                                  |   | [87]    |
| <b>Antiplasmodial</b>            | <i>Plasmodium falciparum</i>  | [88]    |

Hasta la fecha, a pesar de todas las propiedades que se han atribuido a la fucoxantina, la bioactividad más estudiada e investigada sigue siendo la antioxidante, debido a sus efectos beneficiosos para la salud o a su potencial uso como conservante para nuevas aplicaciones en el sector alimentario y la industria farmacéutica [23,35]. Si bien las posibles aplicaciones de este pigmento son muy prometedoras, la comercialización de fucoxantina es aún limitada [89]. La producción de fucoxantina tiene que afrontar varios desafíos, como la estandarización y optimización del proceso de extracción a partir de macroalgas, estudios de sus efectos biológicos en tamaños de muestra amplios [90,91].