



Compuestos obtenidos a partir de esponjas de mar con potencial aplicación en el tratamiento del Alzheimer

Compounds obtained from sea sponges with potential application in the treatment of Alzheimer's

Compostos obtidos a partir de esponjas marinhas com potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer

Jefferson Andrés Lima Andrade ^I
jeffandres96@outlook.com
<https://orcid.org/0009-0002-1180-5851>

Cristina Lizeth Godoy Rivera ^{II}
cristinalizgr97@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Mishell Natali Pacheco Heredia ^{III}
mishellpachecoheredia@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-6299-5223>

Cesar David Guerra Naranjo ^{IV}
dnaranjo@clonallyxcorporation.org
<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Correspondencia: dnaranjo@clonallyxcorporation.org

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 26 de septiembre de 2025 * **Aceptado:** 24 de octubre de 2025 * **Publicado:** 07 de noviembre de 2025

- I. Departamento de Biología Molecular y Funcional. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- II. Departamento de Biología Molecular y Funcional. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- III. Departamento de Biología Molecular y Funcional. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- IV. Departamento de Biología Molecular y Funcional. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.

Resumen

La diversidad biológica marina ha demostrado ser un recurso importante en la investigación biotecnológica, sobre todo el de las esponjas marinas, pues variadas estructuras químicas de sus metabolitos han presentado propiedades prometedoras en el desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de enfermedades. Estos componentes tienen el potencial para tratar enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, uno de los padecimientos más comunes en pacientes de edad avanzada. Este trabajo recolectó investigaciones de la última década, donde se reportan ensayos in vitro e in vivo, de productos derivados de esponjas marinas, que hayan sido evaluados como una potencial droga para tratar el Alzheimer; se buscó determinar los factores causales, sobre los cuales se enfocaron las investigaciones con estos compuestos, además describir mecanismos de acción de estos productos marinos. Los resultados permitieron evidenciar que la mayor parte de estos compuestos bioactivos fueron alcaloides, terpenos, y flavonoides, siendo capaces de inhibir la agregación de Amiloide β , y α sinucleína, inhibición enzimática de Enzima Acetilcolinesterasa, y protección durante estrés oxidativo, propiedades atribuidas a la gran adaptabilidad de las esponjas, lo que se ve reflejado en las interesantes estructuras químicas de los productos derivados de estos organismos. Resultados en estas investigaciones, permiten describir compuestos con potencial en el tratamiento del Alzheimer encontrados en esponjas marinas, marcando una tendencia para nuevas exploraciones en la búsqueda de productos bioactivos derivados de estos organismos, así como también brindar un enfoque para el desarrollo de nuevas drogas que pueden ser empleadas en este tipo de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras Clave: Esponja marina; Bioactividad; Enfermedad del Alzheimer.

Abstract

Marine biodiversity has proven to be an important resource in biotechnological research, especially that of marine sponges, as the diverse chemical structures of their metabolites have shown promising properties for the development of new drugs to treat diseases. These components have the potential to treat neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, one of the most common conditions in elderly patients. This work compiled research from the last decade, reporting in vitro and in vivo trials of products derived from marine sponges that have been evaluated as potential drugs for treating Alzheimer's. The aim was to determine the causal factors on which the research with these compounds focused, as well as to describe the mechanisms of action of these marine

products. The results showed that most of these bioactive compounds were alkaloids, terpenes, and flavonoids, capable of inhibiting the aggregation of β -amyloid and α -synuclein, inhibiting acetylcholinesterase enzymes, and providing protection during oxidative stress. These properties are attributed to the sponges' remarkable adaptability, which is reflected in the interesting chemical structures of the products derived from these organisms. These findings describe compounds with potential for treating Alzheimer's disease found in marine sponges, paving the way for further exploration of bioactive products derived from these organisms and providing a framework for developing new drugs that can be used to treat this type of neurodegenerative disease.

Keywords: Sea sponge; Bioactivity; Alzheimer's disease.

Resumo

A biodiversidade marinha tem-se revelado um importante recurso na investigação biotecnológica, especialmente no que diz respeito às esponjas marinhas, dado que as diversas estruturas químicas dos seus metabolitos têm demonstrado propriedades promissoras para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de doenças. Estes componentes apresentam potencial para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, uma das condições mais comuns em doentes idosos. Este trabalho compilou pesquisas da última década, reportando ensaios in vitro e in vivo de produtos derivados de esponjas marinhas que têm sido avaliados como potenciais fármacos para o tratamento do Alzheimer. O objetivo foi determinar os fatores causais sobre os quais se tem focado a investigação com estes compostos, bem como descrever os mecanismos de ação destes produtos marinhos. Os resultados mostraram que a maioria destes compostos bioativos eram alcalóides, terpenos e flavonóides, capazes de inibir a agregação da β -amiloide e da α -sinucleína, inibir as enzimas acetilcolinesterase e conferir proteção durante o stress oxidativo. Estas propriedades são atribuídas à notável adaptabilidade das esponjas, que se reflete nas interessantes estruturas químicas dos produtos derivados destes organismos. Estas descobertas descrevem compostos com potencial para o tratamento da doença de Alzheimer encontrados em esponjas marinhas, abrindo caminho para uma maior exploração de produtos bioativos derivados destes organismos e fornecendo uma base para o desenvolvimento de novos medicamentos que podem ser utilizados para tratar este tipo de doença neurodegenerativa.

Palavras-chave: Esponja marinha; Bioatividade; Doença de Alzheimer.

Introducción

La enfermedad del Alzheimer (AD), es uno de los padecimientos neurodegenerativos más comunes en la actualidad, mismo que se caracteriza por un deterioro cognitivo que afecta el aprendizaje y la memoria (Pan et al., 2019), de acuerdo a (Scheltens et al., 2021a) los síntomas neuroconductuales que se desarrollan tienen un grave impacto funcional en la vida diaria del paciente. La AD es por mucho la enfermedad más común diagnosticada en los casos de demencia llegando a alcanzar hasta un 80%, por lo que pruebas de detección temprana han sido desarrolladas con la esperanza de que las terapias tempranas atenúen los daños progresivos de la enfermedad, basándose en biomarcadores para su detección, siendo los más comunes la detección de amiloide β , y TAU fosforilada (Scheltens et al., 2021; Weller & Budson, 2018).

Las principales causas para desarrollar AD están ligadas principalmente a las proteínas amiloide β ($A\beta$), y proteína TAU fosforilada asociada a los microtúbulos, ya que estudios han revelado que la agregación de estas proteínas se relaciona con la atrofia cerebral, desintegración sináptica y pérdida neuronal (Lei et al., 2021). Aunque también se asociado la AD con la neuro inflamación provocada como respuesta a estimulación de células del sistema inmune (Rivai & Umar, 2023), o a la disfunción en el sistema de neurotransmisión colinérgica causado por un aumento en la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (AChE). La $A\beta$ se centra en el procesamiento anormal de la proteína precursora amiloide (APP) ya que mutaciones en gamma y beta secretasas, conducen una producción anormal de $A\beta$ interviniendo en un daño sináptico y neuronal, y contribuyendo a la hiperfosforilación de TAU (Briggs et al., 2016). TAU una proteína expresada en las neuronas y brinda estabilidad a los microtúbulos que se encuentran formando el citoesqueleto celular, debido a la presencia toxica de $A\beta$, TAU es fosforilada promoviendo la formación de agregados neurofibrilares que alteran la estructura y función de la neurona (Ballard et al., 2011).

Un papel crucial para la suspensión de los daños potenciales por AD es la administración oportuna de medicamentos neuro protectores antes de que esta se convierta en una enfermedad levemente sintomática (Mantzavinos & Alexiou, 2017); la prevención del deterioro cognitivo de acuerdo con Scheltens et al., (2021), puede ser logrado llevando a cabo un estilo de vida saludable, llevando una nutrición sana y equilibrada, actividad física, mantener actividades que involucren un entrenamiento cognitivo, así como también llevar un cuidado a nivel vascular y metabólico, por otra parte existen opciones para abordar un tratamiento farmacológico cuando se detectan síntomas de la enfermedad como inhibidores de colinesterasa, y antagonistas del receptor N-metil-D-

aspartato. Las industrias farmacéuticas invierten con considerables cantidades de dinero para el desarrollo de estrategias terapéuticas con el fin de reducir los niveles de A β y TAU (Lei et al., 2021). La necesidad en la búsqueda de nuevas terapias que puedan intervenir en estos procesos precursores de AD han provocado que la investigación expanda sus campos de estudio. Bajo este enfoque, el estudio de compuestos derivados a partir de esponjas marinas parece ser un nicho novedoso e interesante, pues se han encontrado compuestos con propiedades bioactivas con efectos anti inflamatorios, antioxidantes y neuro protectores (Rivai & Umar, 2023).

La capacidad adaptativa de organismos marinos a condiciones ambientales inusuales como, la presión, alto contenido de sal, poca o nula presencia de luz, temperaturas extremadamente altas o bajas, han permitido el desarrollo de una serie de moléculas bioactivas con estructuras únicas y actividades biológicas interesantes (Sagar et al., 2013). El avance tecnológico e investigación han permitido obtener más de 5000 productos naturales extraídos de organismos marinos que viven en este tipo de ambientes extremos (Varijakzhan et al., 2021). Estas propiedades en organismos marinos representan una gran oportunidad para el campo biotecnológico en el área de bioprospección, pues metabolitos secundarios con estructuras químicas complejas han logrado ser encontradas en hongos, bacterias, algas, esponjas, medusas, peces, entre otros, mismos que potencialmente pueden ser claves para el desarrollo de nuevas drogas, suplementos alimenticios, o en varias industrias (Karthikeyan et al., 2022).

Diversas investigaciones han llevado a cabo la búsqueda de compuestos derivados de recursos marinos que puedan ser aplicados en tratamientos de diversas enfermedades en los seres humanos, entre esos se han encontrado compuestos como los glicolípidos, o fosfolípidos de *Spirulina subsalsa* (anti-inflamatorio)(Shiels et al., 2022), unarmicina D de *Trichodesmium thiebautti* (antinflamatorio)(Saad et al., 2022), beta caroteno de *Spirulina máxima* (neuroprotectivo)(Koh et al., 2018), lectina de *Caulerpa cupressoides* (Antinflamatorio y antioxidante) (Da Conceição Rivanor et al., 2014), Aplisina de *Aplysia kurodai* (cáncer) (Liu et al., 2014). En la tabla 1 se describen algunos de los compuestos con actividad biológica de origen marino.

Tabla 1. Compuestos de origen marino con propiedades bioactivas en el área de la salud humana

Compuesto	Especie	Propiedad Bioactiva	Referencia
Glicolípidos	<i>Spirulina subsalsa</i>	Antiinflamatorio	(Shiels et al., 2022)
Fosfolípidos			
Unarmicina D	<i>Trichodesmium thiebautti</i>	Antiinflamatorio	(Saad et al., 2022)
Ficocianina	<i>Spirulina máxima</i>	Antidiabético	(Koh et al., 2018)
Beta caroteno	<i>Spirulina máxima</i>	Neuroprotectivo	(Koh et al., 2018)
Lectina	<i>Caulerpa cupressoides</i>	Antiinflamatorio y antioxidante	(Da Conceição Rivanor et al., 2014)
Indole-4-carboxaldehído	<i>Sargassum thunbergii</i>	Antiinflamatorio	(Cha et al., 2019)
Dieckol	<i>Ecklonia cava</i>	Cáncer	(Park & Jeon, 2012)
Aplisina	<i>Aplysia kurodai</i>	Cáncer	(Liu et al., 2014)
Pseudopterosina A	<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	Modula función sináptica	(Caplan et al., 2016)
Echinochrome A	<i>Scaphechinus mirabilis</i>	Reduce AChE	(Lee et al., 2014)
Acanthocyclamine A	<i>Acanthostrongylophora ingens</i>	Neuroprotectivo	(G. Esposito et al., 2019)
Fascaplisina	<i>Fascaplysinopsis bergquist</i>	Neuroprotectivo	(Pan et al., 2019)
Salicililalimidas A	<i>Haliclona</i> sp.	Cáncer	(Sagar et al., 2013)
Pelorusida A	<i>Mycale hentscheli</i>	Cáncer	(Sagar et al., 2013)

Maklamicina	<i>Micromonospora</i> sp.	Antibacterial	(Karthikeyan et al., 2022)
Manumicina	<i>Streptomyces</i> sp.	Antitumoral	(Li et al., 2005)
Diterpeno cembranolida	<i>Lobophytum cristagalli</i>	Cáncer	(Rocha et al., 2011)

Existe un especial interés por el estudio de invertebrados marinos, pues en erizos de mar corales, esponjas, pepinos de mar, y estrellas de mar, se han encontrado una variedad biológica de compuestos bioactivos que han demostrado un potencial con propiedades terapéuticas (Rivai & Umar, 2023). Desde los inicios en la investigación de organismos marinos, hasta la tendencia actual en el desarrollo de drogas de uso terapéutico, las esponjas marinas han representado un importante recurso, con cientos de compuestos descubiertos anualmente (Varijakzhan et al., 2021). Estos organismos sésiles pertenecientes al filo Porífera, con más de 9000 especies descubiertas hasta ahora, son capaces de adaptarse a todo tipo de ambientes inusuales, como lugares templados, tropicales, y zonas polares (Devkar et al., 2023; Paul et al., 2019; Varijakzhan et al., 2021), por lo tanto, esto les ha permitido el desarrollo de amplios compuestos bioactivos con propiedades antivirales (Loya & Hizi, 1990), neuro protectoras (Rivai & Umar, 2023), anti cancerígenas (Sagar et al., 2013), antibacteriales (Quévrain et al., 2009), antitumorales (Shubina et al., 2020), entre otros.

Tabla 2. Compuestos de esponjas marinas con propiedades bioactivas en el área de la salud humana

Compuesto	Especie de esponja marina	Propiedad bioactiva	Referencia
Quinolone ageloline A	<i>Agelas oroides</i>	Antibacterial	(Cheng et al., 2016)
6-Hidroxi avarol	<i>Disydea avara</i>	Antiviral	(Loya & Hizi, 1990)

Hamigeran B	<i>Hamigera tarangaensis</i>	Antiviral	(Sagar et al., 2010a)
Ácido motualevico (A, B, E, F)	<i>Siliquariaspongia</i> sp.	Antibacterial	(Keffer et al., 2009)
Latrunculin B	<i>Negombota magnifica</i>	Antifúngico	(Ravichandran S, 2013)
Halichondrin B	<i>Axinella</i> sp.	Antifúngico	(Ludueno et al., 1993)
aftin-5	<i>Acanthostrongylophora ingens</i>	Antibacterial	(G. Esposito et al., 2019)
Manoalida	<i>Luffariaella variabilis</i>	Antipsoriático	(Sagar et al., 2013)
Gracilina A	<i>Spongionella</i> sp.	Antioxidante	(Leirós et al., 2014a)
Metachromina A	<i>Dactylospongia metachromia</i>	Antiviral	(Yamashita et al., 2017)
Girollina	<i>Pseudaxinyssa cantharella</i>	Anticáncer	(Sagar et al., 2013)
Alisiaquinone (A, B, C)	<i>Verongula rigida</i>	Antiparasitario	(Desoubzdanne et al., 2008)
Micalamida A y B	<i>Mycale</i> sp.	Antiviral	(Sagar et al., 2010b)
Citarabina	<i>Tethya crypta</i>	Anticáncer	(R. Esposito et al., 2022)
Halicondrina B	<i>Halichondria okadai</i>	Anticáncer	(Lauritano & Ianora, 2016)

Consecuentemente los estudios en estos organismos sésiles, han permitido la identificación de compuestos con actividades biológicas que pueden ser empleados en el tratamiento del Alzheimer, debido a que en esponjas marinas se han logrado identificar compuestos con actividad inhibitoria

de AChE (Pandey et al., 2014; Ribeiro et al., 2024), neuro protectoras (Nabil-Adam et al., 2023), o neuro protectoras durante estrés oxidativo (Rivai & Umar, 2023).

Con base en estos hallazgos, el presente trabajo se enfoca en los principales descubrimientos de la última década relacionados con los compuestos extraídos de esponjas marinas que poseen actividad biológica para el tratamiento del Alzheimer. Asimismo, se abordan los mecanismos de acción de estos compuestos en esta enfermedad neurodegenerativa, con el objetivo de sentar las bases para futuras investigaciones orientadas al desarrollo de nuevas terapias en el campo de la salud humana.

RESULTADOS

1. Revisión sistemática de artículos relacionados a compuestos de esponjas marinas y el tratamiento de Alzheimer

En las bases de datos empleadas para el estudio se obtuvieron un total de 86 artículos: Scopus=31, SpringerLink=14, PubMed=25, y ScienceDirect=16. Se ejecutó una revisión preliminar en donde se eliminaron 23 artículos duplicados, y 9 rivews; por otra parte, se descartaron 27 artículos que carecían de una información clara sobre los compuestos obtenidos de esponjas y sus mecanismos de acción. Así un total de 27 artículos fueron seleccionados para el presente estudio.

2. Compuestos aislados a partir de esponjas marinas con propiedades en el tratamiento del Alzheimer

Tabla 3. Compuestos de esponjas marinas con potencial tratamiento en el Alzheimer

Esponja	Compuesto	Mecanismo	Método Experimental	Referencia
Petrosia sp.	Petrosamina	Inhibitoria de AChE	<i>in vitro</i> (células SHSY5Y)	(Ribeiro et al., 2024)
			<i>in-vivo</i> (embriones de pez cebra)	
Fasciospongia cavernosa (Bacillus subtilis)	Extracto crudo (Contenido celular total)	Inhibitoria de AChE	<i>in vitro</i> (ensayo basado en microplaca)	(Pandey et al., 2014)

<i>Siphonodictyon</i>				
<i>coralliphagum</i>				
<i>Acanthella</i>				
<i>cavernosa</i>				
<i>Dragmacidon</i>				
<i>agariciforme</i>				
<i>Rhabdastrella</i>				
<i>globostellata</i>				
<i>Xestospongia</i>				
<i>testudinaria</i>				
<i>Leiodermatium</i>				
<i>pfeifferae</i>				
	Dimetilaaptam			
	ina			
	Aaptamina			
	Isoaaptamina			
<i>Aaptos suberitoides</i>	8,9,9-trimethoxy-9H-benzo1,6-naphtiridina	Inhibitoria de AChE y BChE	<i>in vitro</i> (ensayo basado en microplaca)	(Putri et al., 2023)
	Demetiloxxiaaptamina			
			<i>in vitro</i> (ensayo	
<i>Aaptos suberitoides</i>	Aaptamina	Inhibitoria de AChE y BChE	basado en microplaca)	(Miao et al., 2022)
			<i>in vivo</i> (pez cebra)	
			<i>in vitro</i> (ensayo	
<i>Agelas nakamurai</i>	Iso-agelacina C	Inhibitoria de AChE	basado en microplaca)	(Aristyawan et al., 2022)

<i>Acanthodendrilla</i> sp.	Homoaerotionina Fistularin	Inhibitoria de AChE	<i>in vitro</i> (ensayo basado en microplaca)	(Sirimangka lakitti et al., 2015)
<i>Dysidea avara</i>	Avarol	Inhibitoria de AChE	<i>in vitro</i> (células SHSY5Y)	(Tommonar o et al., 2016)
<i>Pericharax</i> <i>heteroraphis</i> <i>Amphimedon</i> <i>navalis</i>	Terpenoides	Inhibitoria de AChE	<i>in vitro</i> (ensayo basado en microplaca)	(Beedessee et al., 2013)
<i>Geodia barretti</i>	Barettin 8,9- dihydrobarettin Bromoconicamin	Inhibitoria de AChE y BChE	<i>in vitro</i> (ensayo basado en microplaca)	(Olsen et al., 2016)
<i>Latrunculia</i> sp.	Discorhabdin G 3-dihydro-7,8- dehydrodiscorhabdin C Discorhabdin B Discorhabdin L	Inhibitoria de AChE y BChE	<i>in vitro</i> (ensayo basado en microplaca)	(Botić et al., 2017)
<i>Ircinia</i> sp.	Ácido clorofenico Ácido cafeico	Inhibitoria de AChE	<i>in vitro</i> (ensayo basado en microplaca)	(Nabil- Adam et al., 2023)

Naringenin				
			<i>in vitro</i> (ensayo)	
<i>Fascaplysinopsis bergquist</i>	Derivados de fascaplisina	Inhibitoria de AChE	basado en (microplaca)	(Pan et al., 2019)
			<i>in vitro</i> (ensayo)	
<i>Fascaplysinopsis bergquist</i>	Fascaplisina	Inhibitoria de AChE	basado en (microplaca)	(Manda et al., 2016)
<i>Hymeniacidon perleve</i>	5-hidroxiciclopenicilona	inhibitoria de Amiloide β	<i>in vitro</i> (dot blotting assay)	(Zhao et al., 2017)
<i>Leucetamina b</i>	Leucetina L41	inhibitoria de Amiloide β	<i>in vivo</i> (en ratones)	(Souchet et al., 2019)
	Ácido 5-aminopentanoico			
	Ácido 4-aminobutanoico			
<i>Callyspongia samarensis</i>	Luotonina A Galactosphingosina D-esfingosina 5,7,40-trihidroxi-30,50-dimetoxiflavon Hidroxidihidrovolido	inhibitoria de Amiloide β	<i>in vitro</i>	(Resuello et al., 2020)

	Ácido 3,5-dibromo-4-metoxifenilpiruvico				
Esponjas de orden <i>Haplosclerida</i>	Extracto metanólico	inhibitoria de Amiloide β	<i>in vitro</i> (células PC12)	(Alghazwi et al., 2018)	
<i>Fascaplysinopsis bergquist</i>	Fascaplisina (derivados)	inhibitoria de Amiloide β	<i>in vivo</i> (en ratones)	(Pan et al., 2019)	
<i>Narrabeena nigra</i>	Bromotriptamina Bromotiramina	Estrés oxidativo	<i>in vitro</i> (células SHSY5Y)	(Miguel-Gordo et al., 2019)	
<i>Aplysina fulva</i>	3,5-dibromoverongiaquinol dimetil ketal	Estrés oxidativo	<i>in vitro</i> (células PC12)	(Nunes et al., 2024)	
<i>Spongia tubulifera</i>	Furanoditerpenos	Estrés oxidativo	<i>in-vitro</i> (células SHSY5Y)	(Alvariño et al., 2022)	
<i>Aplysinella rhax</i>	Psammaplina A Psammaplina k Bisaprasin	Estrés oxidativo	<i>in vitro</i> (células SHSY5Y)	(Alvariño et al., 2024)	
<i>Spongionella</i> sp.	Gracilinas (A, J, K, L, H) Tetrahidroaplisulfurina-1	Estrés oxidativo Anti TAU fosforilada	<i>in vitro</i> (células SHSY5Y y BE (2)-M17)	(Leirós et al., 2014a) (Leirós et al., 2015)	

				<i>in-vivo</i> (en ratones)	
<i>Spongionella gracilis</i>	Gracilina (derivados)	A	Estrés oxidativo	<i>in vitro</i> (células SHSY5Y)	(Alvariño et al., 2019)
<i>Thorectandra</i> sp.	Asterrubina		α - sinucleína	<i>in vitro</i> (ensayo de unión por espectrometría de masas)	(Prebble, Er, Hlushchuk, et al., 2022a)
<i>Aplysinella</i> sp.	Aerotionina Aerofobina-2		α - sinucleína	<i>in vitro</i> (ensayo de unión por espectrometría de masas)	(Prebble, Er, Xu, et al., 2022)
<i>Clathria</i> (<i>Thalysias</i>) <i>hesperia</i>	cf. 1,2,7,8- tetrahidro-2,8- dioxoadenosin a		α - sinucleína	<i>in vitro</i> (ensayo de unión por espectrometría de masas)	(Prebble, Voser, et al., 2022)

Actividad inhibitoria de AChE

La AChE es un tipo de enzima serina hidrolasa encargada de hidrolizar acetil colina (ACh) en colina y ácido acético, la ACh es un neurotransmisor encargado de mantener la conciencia, e interviene en el aprendizaje y la memoria (Ma et al., 2022). En el AD la producción anormal de AChE afecta la actividad de este neurotransmisor (ACh), en la sinapsis colinérgica de las neuronas (Lee et al., 2014).

De la esponja marina brasileña *Petrosia* sp., se ha aislado petrosamina (Figura 1), un alcaloide de piridoacridina, y el cual presenta la propiedad inhibitoria *in vitro* de AChE en células de neuroblastoma SH-SY5Y, con neurotoxicidad inducida por cloruro de aluminio (AlCl₃), y una actividad inhibitoria *in-vivo* en embriones de pez cebra, con actividad AChE incrementada por AlCl₃ (Ribeiro et al., 2024). Por otra parte, en el estudio de Pandey et al., (2014), se observó la capacidad de inhibir a AChE durante ensayos *in vitro* de extractos crudos obtenidos de

Siphonodictyon coralliphagum (42%), *Acanthella cavernosa* (23%), *Dragmacidon agariciforme* (15%), *Rhabdastrella globostellata* (14%), *Xestospongia testudinaria* (14%), y *Leiodermatium pfeifferae* (10%); incluso se logró aislar *Bacillus subtilis* de la esponja *Fasciospongia cavernosa*, la cual también presentó actividad inhibitoria durante el ensayo *in vitro*, con 54% de inhibición frente a AChE.

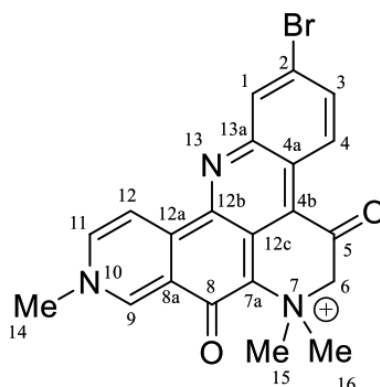


Figura 1. Estructura química de Petrosamina (Ribeiro et al., 2024)

Extractos de la esponja *Aaptos suberitoides*, han presentado una actividad frente a AChE, y butirilcolinesterasa (BChE), obteniendo los mejores valores con la fracción de n- hexano con un IC_{50} de 4.76 $\mu\text{g/mL}$ frente a AChE y un IC_{50} de 6.79 $\mu\text{g/mL}$ frente a BChE; cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) identificó en estos extractos, compuestos alcaloides como dimetilaaptamina, aaptamina, isoaptamina, 8,9,9-trimethoxy-9H-benzo[1,6]naphthiridina, y demetiloxiaaptamina (Figura 2)(Putri et al., 2023). Asimismo (Miao et al., 2022), en *Aaptos suberitoides* se determinó la capacidad inhibitoria de aaptamina frente a AChE y BChE, obteniendo IC_{50} de 16 μM y 4.6 μM respectivamente, y en sus estudios *in-vivo* sobre el pez cebra se observó una mejora en la demencia de los peces, inducida por AlCl_3 , al ser tratados con aaptamina, estudios de acoplamiento molecular determinaron que aaptamina es a fin a un sitio de unión aniónico en AChE y BChE.

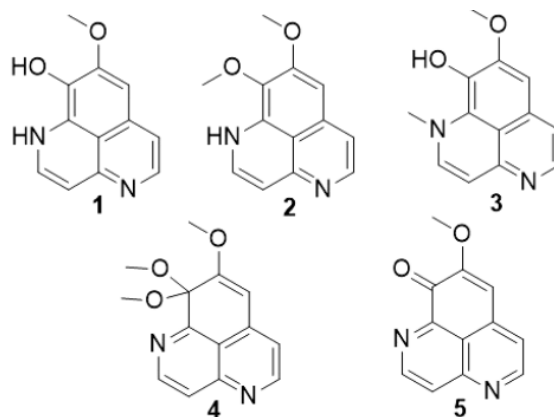


Figura 2. Estructuras químicas identificadas en A. suberitoides. (1) dimetilaaptamina, (2) aptamina, (3) isoaaptamina, (4) 8,9,9-trimetoxi-9H-benzo-1,6 naptiridina, (5) demetilloxiaaptamina (Putri et al., 2023)

Iso-agelacina C de *Agelas nakamurai*, es un alcaloide que puede inhibir la actividad AChE, pues este presenta IC_{50} de 30.68 $\mu\text{g/mL}$, atribuida al diterpenoide halimano que constituye este alcaloide (Aristyawan et al., 2022). Por otra parte, de *Acanthodendrilla* sp., se encontraron compuestos con características inhibitorias de AChE, siendo homoaerotionina y fistularin los metabolitos con esta bioactividad con IC_{50} de 4.5 μM , y 47.5 μM respectivamente durante ensayos *in vitro*, atribuyéndose a un modo competitivo de inhibición de AChE (Sirimangkalakitti et al., 2015). El compuesto avarol (Figura 3), una hidroquinona sesquiterpenoide aislada de *Dysidea avara*, fue capaz de inhibir la AChE en líneas celulares de neuroblastoma SHSY5Y con un IC_{50} de 6.77 μM , a ser tratadas con ácido okadaico, este estudio también revelo que dicho compuesto tiene afinidad por la enzima AChE (Tommonaro et al., 2016).

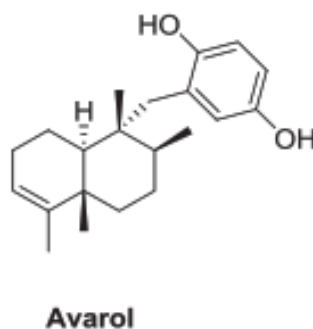


Figura 3. Estructura química del avarol (Tommonaro et al., 2016)

De las esponjas *Pericharax heteroraphis* y *Amphimedon navalis*, se obtuvieron resultados inhibitorios de AChE con IC_{50} de 0.018 mg/ml y 0.016 mg/ml respectivamente en los ensayos *in vitro*, identificando la presencia de terpenoides en los extractos (Beedessee et al., 2013). Por otra parte, en la esponja *Geodia barretti*, mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) se identificaron baretin, 8,9-dihydrobaretin, bromoconicamin y un nuevo metabolito donde se obtuvieron resultados inhibitorios con IC_{50} de 36 μ M, 29 μ M, 230 μ M, y $> 690 \mu$ M respectivamente frente a AChE, donde su mecanismo de acción se atribuye a un mecanismo no competitivo reversible (Olsen et al., 2016). De la esponja *Latrunculia* sp., se encontró actividad inhibitoria de AChE en sus compuestos aislados como discorhabdin G ($IC_{50}=1.3 \mu$ M), 3-dihydro-7,8-dehydrodiscorhabdin C ($IC_{50}=14.5 \mu$ M), discorhabdin B ($IC_{50}=5.7 \mu$ M), y discorhabdin L ($IC_{50}=25.7 \mu$ M), siendo su mecanismo de acción la unión competitiva reversible al sitio activo de AChE (Botić et al., 2017). Ensayos con la esponja *Ircinia* sp., usando extracto de etil acetato ha demostrado resultados *in vitro* frente a AChE con un IC_{50} de 0.18 mg/mL, y donde se identificaron que el extracto contenía una mayor concentración de fenoles como ácido clorofenico y ácido cafeico, así como flavonoides como naringenin (Nabil-Adam et al., 2023). Derivados de faspilisina, un alcaloide aislado de *Faspilysinopsis bergquist*, presentaron una actividad inhibitoria de AChE en sus ensayos *in vitro* con sus derivados denominados 2a ($CI_{50}=1.21 \mu$ M) y 2b ($CI_{50}=0.95 \mu$ M), como los compuestos con mejores resultados, asimismo el análisis de acoplamiento molecular sugiere que los compuestos se unen al sitio aniónico periférico, y catalítico de AChE, lo que inhibe su actividad (Pan et al., 2019); faspilisina también tuvo otro estudio en donde se obtuvieron resultados similares al inhibir AChE con $IC_{50} = 1 \mu$ M, y además se encontró que es capaz de inducir la producción de glicoproteína p (Gp-P), la cual se ha demostrado que interviene en la eliminación normal de $A\beta$, otro factor en el desarrollo de AD (Manda et al., 2016).

Actividad inhibitoria de amiloide β

Los agregados de esta proteína en el cerebro causan daños neurodegenerativos provocando así una disfunción sináptica característica en la AD, por esta razón los tratamientos terapéuticos se han enfocado en inhibir a factores que intervienen en la formación de $A\beta$, principalmente la $A\beta_{1-42}$, el cual es un componente principal en los depósitos amiloides en el cerebro (Rivai & Umar, 2023). Además, esta patología amiloide provoca la escisión en quinasa 1 A regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual (DYRK1A), que es una proteína que regula la respuesta inmunitaria

en AD, y puede ayudar a diagnosticar la enfermedad, pues en pacientes con AD se han encontrado acumulación de estas proteínas truncadas (Souchet et al., 2019).

5-hidroxiciclopenicilona de la esponja *Hymeniacidon perleve*, es capaz de inhibir la formación de oligómeros A β , ya que en ensayos de co-incubación de 5-hidroxiciclopenicilona a concentraciones de 1 μ M a 10 μ M, con el péptido A β ₁₋₄₂, demostró que después de 2 días se reduce la cantidad de oligómero de A β ₁₋₄₂; estudios de simulación dinámica molecular indican que algunas moléculas de 5-hidroxiciclopenicilona interactúan con puntos atómicos de A β ₁₋₄₂, estableciendo conformaciones estables que previenen formación de agregados proteicos (Zhao et al., 2017). De la esponja *Leucetamina b*, el alcaloide leucetina L41, mostró que durante ensayos *in-vivo* en ratones hay una respuesta mejorada en microglía pues se existe una disminución de A β debido al decrecimiento de proteólisis de DYRK1A, mejorando así la respuesta inmunitaria frente a AD (Souchet et al., 2019). *Callyspongia samarensis* exhibió una propiedad inhibitoria de β -secretasa 1, enzima involucrada en la formación de A β , pues su extracto metanólico mostro un IC₅₀ de 99.82 lg/mL, debido a una inhibición no competitiva de β -secretasa 1; análisis de HPLC indicaron que el extracto contiene ácido 5-aminopentanoico, ácido 4-aminobutanoico, luotonina A, galactosphingosina, D-esfingosina, 5,7,40-trihidroxi-30,50-dimetoxiflavon, hidroxidihidrovolido, ácido 3,5-dibromo-4-metoxifenilpiruvico (Resuello et al., 2020). Por otro lado, estudios realizados por Alghazwi et al., (2018), con esponjas marinas del sur de Australia encontraron que las esponjas del orden *Haplosclerida*, poseen un efecto protector contra la toxicidad inducida por A β ₁₋₄₂ en células PC12 en concentraciones de 0.25 μ g/mL, 2.5 μ g/mL, y 25 μ g/mL; sugiriendo que su bioactividad reduciendo la actividad enzimática de la proteína precursora amiloide de sitio beta (BACE). Estudios recientes *in-vivo* con la esponja *F. bergquist*, empleando derivados del compuesto fascaplisina sobre ratones demostraron que sus derivados son capaces de disminuir los oligómeros de A β , así como también mediante un estudio Western blot se determinó que existió una disminución en los niveles de proteína TAU hiperfosforilada, el cual también es un factor que interviene en el desarrollo de AD (Pan et al., 2019).

Efecto Neuroprotectivo frente al estrés oxidativo

El envejecimiento y la disfunción en los procesos mitocondriales es uno de los mayores factores de daños neurodegenerativos, ya que el envejecimiento provoca un mal funcionamiento de orgánulos celulares, traduciéndose en un aumento en la liberación de especies reactivas de oxígeno

(ROS); siendo las mitocondrias las principales productoras de ROS cuando falla la cadena de transporte de electrones afectando la eficacia de sistemas antioxidantes, esto generando un daño por estrés oxidativo, mismo que afecta proteínas, lípidos, y ácidos nucleicos, que llegan a causar muerte celular, siendo así estos eventos clave en la aparición de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer (Alvariño et al., 2022, 2024).

Narrabeena nigra, una esponja del pacífico tropical es capaz de proteger a las células SH-SY5Y contra en daño oxidativo inducido por tert-butil hidropéroxido (TBHP), pues sus derivados de bromotriptamina y bromotiramina restauraron la supervivencia celular desde un 80% hasta un 100%, mediante los ensayos de viabilidad celular bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (Miguel-Gordo et al., 2019). El extracto metanólico de *Aplysina fulva*, una esponja de costas brasileñas, fue evaluado frente a células PC-12 que fueron inducidas una microglía mediante lipopolisacáridos (LPS) (misma que está relacionada como una respuesta a estrés oxidativo), observándose que se mantuvo la viabilidad celular en los grupos tratados con el extracto, posteriores análisis determinaron la presencia de 3,5-dibromoverongiaquinol dimetil ketal en el extracto, asimismo análisis proteicos determinaron que las células PC-12 tratadas con el extracto tuvieron una menor expresión de la proteína proinflamatoria CD68, proteína típica que aparece en respuesta celular inflamatoria (Nunes et al., 2024). Metabolitos de *Spongia tubulifera* (furanoditerpenos), han mostrado tener la propiedad neuroprotectora que reduce las ROS en células SH-SY5Y al ser sometidas a estrés oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno H_2O_2 , pues se alcanzó una supervivencia celular de entre 95.5% - 101.2%; análisis en la función mitocondrial (potencial de membrana mitocondrial) determinó que los furanoditerpenos son capaces de recuperar a las mitocondrias de la despolarización inducida por H_2O_2 en un 75.6%, además están pueden inhibir la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP)(Alvariño et al., 2022). Por otra parte, los alcaloides psammaplina A, psammaplina k, y bisaprasin, de *Aplysinella rhax*, también fueron evaluados en células SH-SY5Y inducidas a estrés oxidativo con H_2O_2 , demostrando también ser capaces de reducir los niveles de ROS a una concentración mínima de 0.001 μM con psammaplina A (101%), 1 μM psammaplina k (99%), y a 0.001 μM con bisaprasin (97%), mediante inhibición de mPTP, así como activar el receptor activado por proliferador gamma ($PPAR\gamma$), el cual regula la expresión de genes involucrados en la respuesta antioxidante, metabolismo lipídico, y señalización antiinflamatoria (Alvariño et al., 2024).

Metabolitos secundarios de *Spongionella* sp., tienen la capacidad de proteger a las células del daño oxidativo mediante su actividad en la función mitocondrial; gracilinas A, J, K, L, H y tetrahidroaplisulfurina-1 (Figura 4) se evaluaron frente a células SH-SY5Y inducidas a estrés oxidativo por H₂O₂, observándose una disminución en niveles de ROS a 0.1 μ M para todos los compuestos, además se determinó que el glutatión (GSH), involucrado en el sistema mitocondrial antioxidante, aumenta en presencia de estos compuestos (Leirós et al., 2014). En otro caso se estudiaron a las gracilinas H, A, y L, así como a tetrahidroaplisulfurina-1, sobre dos líneas celulares de neuroblastoma SH-SY5Y-TMHT441, y BE(2)-M17 (*in vitro*), y sobre ratones (*in vivo*); los compuestos al tener actividad antioxidante, se evaluó *in vitro* los niveles de la proteína fosforilada TAU, observando que existe una disminución de estos niveles, además el estudio *in vivo*, demostró que existe una mejora cognitiva de los ratones en dosis de 0.4 mg/kg así como una reducción en niveles de A β (Leirós et al., 2015). Asimismo, derivados de gracilina A de *Spongionella gracilis*, tuvieron actividad sobre el estrés oxidativo inducido por H₂O₂ en células SH-SY5Y, donde se analizó la expresión de genes antioxidantes (CAT, GPx1, Nrf 2, SOD1, y SOD2); y se encontró un aumento en la expresión de estos, así como un incremento en los niveles de expresión del factor de transcripción Nrf2, el cual es responsable de la regulación de genes antioxidantes (Alvariño et al., 2019).

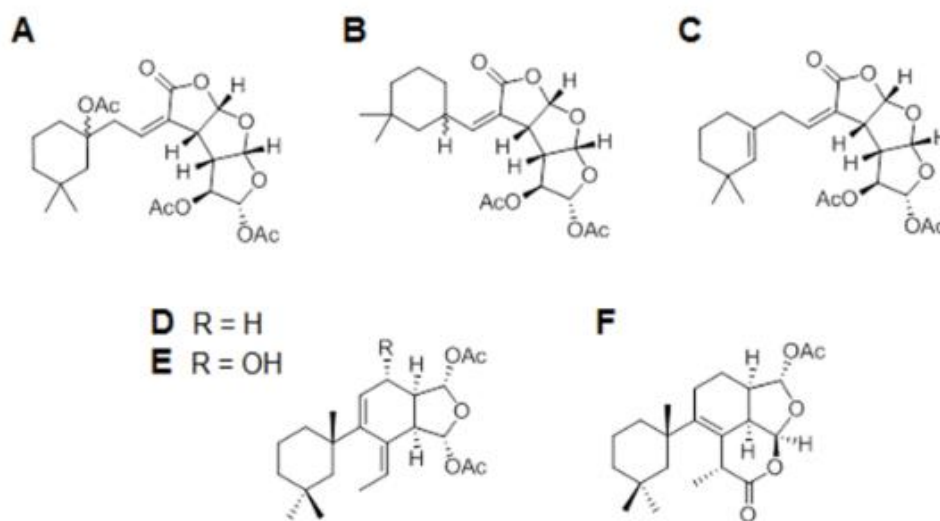


Figura 4. Estructuras químicas de compuestos aislados de *Spongionella* sp. (A) gracilina J, (B) gracilina K, (C) gracilina H, (D) gracilina A, (E) gracilina L, (F) tetrahidroaplisulfurina-1 (Leirós et al., 2014)

Actividad inhibitoria de α -sinucleína

Agregaciones de α -sinucleína se han encontrado en cerebros de pacientes con AD, pues se sabe que esta proteína interactúa directamente con A β y TAU, promoviendo la acumulación de estas proteínas implicadas en la fisiopatología de AD, además se sabe que la agregación de α -sinucleína afecta procesos celulares en las neuronas como la disfunción mitocondrial, o agregación de proteínas, causando así desordenes neurodegenerativos (Rivai & Umar, 2023; Shim et al., 2022). Asterrubina obtenida de la esponja *Thorectandra* sp., es un compuesto que tiene la propiedad de unirse a α -sinucleína, ya que en ensayos de unión MS (espectrometría de masas) (*in vitro*), se observó que hay la formación de un complejo entre α -sinucleína y asterrubina (Prebble, Er, Hlushchuk, et al., 2022a). Por otra parte, aerotionina, y aerofobina-2 de la esponja marina subtropical *Aplysinella* sp., inhiben a α -sinucleína al ser capaces de formar complejos con esta proteína, resultando en una inhibición de agregados de la misma, tanto con aerotonina (50.7%), como con aerofobina-2 (46%)(Prebble, Er, Xu, et al., 2022). De la esponja marina australiana *Clathria (Thalysias) cf. hesperia*, se logró aislar 1,2,7,8-tetrahidro-2,8-dioxoadenosina, y determinar, mediante ensayo *in vitro* de unión MS, como un componente de unión a α -sinucleína, por lo que se puede usar en sondas fluorescentes para monitorear agregación de α -sinucleína (Prebble, Voser, et al., 2022).

DISCUSIÓN

Uno de los campos de investigación más innovadores en la última década ha sido el de la búsqueda de nuevas drogas a partir de los recursos marinos, y la variedad de los mismos brinda amplias posibilidades en el desarrollo de estas drogas terapéuticas, en el caso de las esponjas marinas, su amplia variedad y adaptabilidad en diversos ambientes, permite que estos organismos sean un importante recurso de metabolitos con propiedades bioactivas en el descubrimiento de nuevas drogas enfocadas en distintas áreas de la salud humana (R. Esposito et al., 2022). Es así que el presente trabajo se enfoca en describir compuestos de las esponjas que demuestran propiedades bioactivas relacionadas con el desarrollo de terapias del Alzheimer.

De acuerdo a las publicaciones científicas investigadas, se puede encontrar que los targets de estos compuestos marinos de las esponjas están direccionados a los principales factores en la patología del AD, siendo así la inhibición de AChE la más estudiada con 12 artículos, seguido de actividad durante estrés oxidativo con 7 artículos, actividad anti agregación de A β con 5 artículos, y actividad

α -sinucleína con 3 artículos (Tabla 3). De acuerdo con Pandey et al., (2014), los compuestos con actividad inhibitoria se han podido encontrar en diversos organismos como corales, esponjas, y microorganismos, como bacterias, levaduras u hongos, lo cual debe estar relacionado con la disponibilidad de alcaloides, flavonoides o cumarinas encontrados en los mismos, los cuales poseen capacidades inhibitorias de AChE, y así como otras propiedades bioactivas. Por otra parte, el enfoque en las investigaciones se debe a que los principales marcadores patológicos de AD son la agregación de A β , actividad anormal de AChE, (Tommonaro et al., 2016); por lo que se pueden encontrar mayores investigaciones en estos factores de AD, sin embargo nuevas investigaciones han encontrado otros aspectos que intervienen en el desarrollo de esta enfermedad e incluso pueden ser tratamientos tempranos como prevención de estrés oxidativo, o la acumulación de proteína α -sinucleína.

Los compuestos encontrados en su mayoría fueron obtenidos mediante una extracción con solventes como metanol o etanol, esto debido a su facilidad para obtener metabolitos como alcaloides, terpenos, flavonoides, entre otros, a partir de muestras diversas, además el método para identificar estos compuestos fueron HPLC y resonancia magnética nuclear (RMN), los cuales son de las técnicas más comunes empeladas en investigaciones, además que dichos compuestos poseen características novedosas que pueden ser de carácter farmacológico (Martignago et al., 2023). También existieron compuestos que fueron reportados en más de una investigación, y demuestran tener más de una propiedad bioactiva en el tratamiento del AD, como fascaplisina de *F. bergquist*, con actividad inhibitoria de AChE y anti A β (Manda et al., 2016; Pan et al., 2019), o Gracilinas (A, J, K, L, H) con actividad en estrés oxidativo y anti TAU fosforilada (Alvariño et al., 2019; Leirós et al., 2014, 2015); muchos metabolitos aislados de las esponjas han demostrado tener varias propiedades bioactivas sobre el sistema nervioso central, pues mejoran el desarrollo neuronal, su mantenimiento, protección sobre daño neuronal, y efecto antiinflamatorio, lo que abre nuevas perspectivas para el desarrollo de nuevas drogas en enfermedades neurodegenerativas (Grosso et al., 2014). Por otra parte, los compuestos evaluados fueron en su mayoría realizados en fase experimental *in vitro*, frente a los encontrados en fase experimental *in vivo* que fueron los reportados por Leirós et al., (2015), en ratones con Gracilinas (A, J, K, L, H); por Souchet et al., (2019), en ratones con Leucetina L41; Miao et al., (2022), en pez cebrá con aaptamina; Ribeiro et al., (2024), en embriones de pez cebrá con Petrosamina. La mayoría de estas investigaciones muestran fase experimentales *in vitro* lo que puede deberse a el costo que implican estos ensayos

frente a los *in vivo*, ya que en la mayoría de los reportes de estos artículos se realizaron ensayos en microplaca los cuales son muy comunes y no implican ningún desafío durante el proceso, cosa que en ensayos con animales es mucho más complejo, pues los factores a tomar en cuenta para tales pruebas requieren controles más exhaustivos que demandan tiempo y costos, además de un conocimiento especializado en este campo. Sin embargo estos resultados *in vitro* presentan un precedente que deja abierto el campo para las siguientes investigaciones en fases experimentales *in vivo*.

Actividad inhibitoria de AChE por parte de los compuestos de esponjas, demuestra que, compuestos como alcaloides, o flavonoides tienen un mecanismo de acción sobre esta enzima. Según Olsen et al., (2016), ensayos con *G. barretti*, describen que existe una actividad no competitiva reversible sobre AChE, es decir que esta no afecta el sitio activo de la enzima; sin embargo Botić et al., (2017), con *Latrunculia* sp., describe que el mecanismo de acción del compuesto discorabdin, tiene una actividad competitiva reversible sobre AChE, la cual implica la unión al sitio activo de la enzima, pues de acuerdo a Pan et al., (2019), estos compuestos tienen la capacidad de unirse al sitio catalítico de AChE. De acuerdo a estas investigaciones las esponjas tienen distintos mecanismos para inhibir AChE, lo cual demuestra su capacidad de adaptabilidad en el ambiente que se desarrollen, ya que la producción de estos metabolitos puede estar relacionado con la defensa contra depredadores (Botić et al., 2017); además se ha reportado que compuestos como terpenoides tienen una amplia bioactividad contra Alzheimer (Beedessee et al., 2013).

Los compuestos de esponjas demuestran tener la capacidad de regular la agregación de A β , como 5-hidroxíciclopenicilona de *H. perleve* (Zhao et al., 2017), o una variedad de compuestos encontrados en *C. samarensis* (Resuello et al., 2020). Como se sabe la acumulación de A β forma placas amiloides las cuales desencadenan una serie de eventos que resultan en un proceso neurodegenerativo en las células, es por eso que los estudios han reportado variados mecanismos de acción demostrados por tales metabolitos de esponjas marinas, estos mecanismos incluyen la interacción a sitios de unión con A β ₁₋₄₂ (Zhao et al., 2017); así como evitando la degradación de DYRK1A, permitiendo una respuesta inmunitaria en AD (Souchet et al., 2019); por otra parte Alghazwi et al., (2018), describe que estos metabolitos son capaces de inhibir BACE, la cual interviene sobre APP, una proteína involucrada en la formación de A β , sin embargo hay muchos efectos que aparecen post agregación de esta proteína en el cerebro, pues esta provoca que se

generen ROS, TAU, la que a su vez genera más A β , o inclusive se induce apoptosis, no obstante los extractos obtenidos de esponjas han demostrado ser capaces de actuar positivamente sobre este tipo de efectos neurodegenerativos.

Se sabe que el estrés oxidativo llega a generar daños nivel neuronal, pues las ROS provocan neuro inflamación debido a microglía en los tejidos cerebrales, alcaloides y terpenos de esponja se han reportado como potentes metabolitos con actividad durante estrés oxidativo, como *A. fulva*, *A. rhax*, o esponjas del género *Aplysina*; estos compuestos presentan la capacidad de activar genes involucrados en respuesta a estrés oxidativo como Nrf 2, SOD1, y SOD2, o capaces de inhibir la apertura de poros durante la función mitocondrial (mPTP) reduciendo así el nivel de ROS (Alvariño et al., 2024; Nunes et al., 2024). Por otra parte, se incluyó estudios relacionados con actividad de inhibición α sinucleína, aunque se describe que la presencia de esta proteína esta más asociada al Parkinson, también se ha relacionado con el AD, pues se ha encontrado que está involucrada con la formación de A β y TAU (Shim et al., 2022). Los compuestos descritos en el estudio como Asterrubina, Aerotionina, Aerofobina-2, y 1,2,7,8-tetrahidro-2,8-dioxoadenosina, presentan la propiedad de inhibir a α sinucleína, pues de acuerdo a estudios de unión por MS se observa que estos metabolitos se unen a la proteína evitando así la formación de agregados α sinucleína, además de que se ha visto que esta inhibición puede disminuir la formación de A β y TAU (Prebble, Er, Hlushchuk, et al., 2022; Prebble, Er, Xu, et al., 2022; Prebble, Voser, et al., 2022); cabe señalar que el amplio perfil de compuestos encontrados en esponjas le brindan características bioactivas diversas como antimicrobianas, citotóxicas, antifúngicas, anticancerígenas, e inhibidoras enzimáticas, propiedades atribuidas a alcaloides y terpenoides, pues estos dos metabolitos son los que se encuentran predominantes en esponjas marinas (Hong et al., 2022). Estos estudios describen como compuestos en esponjas marinas son capaces de inhibir a ciertas proteínas involucradas en AD, pues su diversidad estructural hace posible que estos metabolitos sean a fin a sitios de unión específicos, inhibiendo así actividades enzimáticas importantes que representen el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Con esta perspectiva sobre la diversidad bioactiva de las esponjas marinas, encontramos un importante nicho de investigación como un potencial terapéutico.

CONCLUSIONES

Las esponjas marinas representan un amplio recurso de productos químicos con un potencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Alcaloides, fenoles y terpenos aislados en diferentes especies de esponjas, han demostrado ser capaces de inhibir procesos involucrados en la enfermedad del Alzheimer, como la agregación de A β , agregación α -sinucleína, inhibición enzimática de AchE, y protección durante estrés oxidativo, por otra parte, extractos metanólicos y etanólicos muestran bioactividades similares durante los ensayos, sin embargo es necesario en este caso identificar los compuestos que actúan en tales extractos para tener una mejor comprensión de sus posibles mecanismos de acción. La variada configuración estructural de estos compuestos son un punto de partida interesante para la investigación en búsqueda de desarrollar nuevas drogas en el área farmacéutica, pues características antiinflamatorias, antivirales, antimicrobianas, o anti neurodegenerativas, han sido encontradas en estos organismos marinos. Además, los mecanismos de acción descritos en estos estudios ayudan a comprender como los metabolitos de las esponjas pueden tener estructuras tan complejas e interesantes, a tal punto que pueden llegar a tener afinidad a sitios de unión de ciertas proteínas o enzimas involucrados en enfermedades neurodegenerativas; por otra parte, el constante estudio de rutas metabólicas y procesos involucrados en AD presentan nuevos targets para la investigación con estos compuestos, pues se ha logrado desarrollar una serie de pruebas tanto *in vivo*, como *in vitro*, con los productos de las esponjas, obteniendo resultados prometedores que ayudan a la comprensión de cómo actúan los mismos en AD, abriendo nuevas posibilidades en la síntesis de drogas farmacológicas para tratamientos sobre daños neurodegenerativos.

PERSPECTIVAS

El estudio de los recursos marinos enfocado en el desarrollo de nuevas drogas farmacéuticas es aún un amplio campo que está todavía por estudiarse, ya que podemos encontrar la adaptabilidad de estos organismos a ambientes tan hostiles que les permite ser capaces de producir compuestos altamente útiles para su supervivencia. Las esponjas marinas en los últimos años han sido fuente importante en el desarrollo de drogas terapéuticas, e investigaciones que han dejado resultados prometedores, pues las variadas características de sus compuestos encontrados abren nuevas perspectivas para la investigación. Sin embargo, existen aún ciertas limitantes como la escasa obtención de los compuestos para que puedan ser estudiados, el desconocimiento del potencial

bioactivo de los mismos al ser aislados debido al enfoque de estudio, o a su vez el cómo recrear un ambiente propicio para cultivar estos organismos de manera sostenible, pues la limitada disponibilidad de estos metabolitos en las esponjas, representa un desafío en la producción de los mismos, ya que no es factible pensar en la obtención a largo plazo de este organismo directamente de los mares, debido a que se estaría afectando el ecosistema marino en el que la esponja se desarrolla. A pesar de estas limitantes, estudios llevados a cabo para elucidar estructuras y función de los productos obtenidos a partir de esponjas han permitido que se logren sintetizar químicamente estructuras análogas que presentan funciones similares o incluso mejores a las encontradas en esponjas.

Las investigaciones además han encontrado que existe una complejidad en el hábitat de las esponjas, pues existe una interacción con organismos microbianos, hongos, o cianobacterias presentes en los tejidos de las mismas, los que a su vez suelen ser la fuente productora de compuestos bioactivos; por tal motivo aún quedan varios temas de estudio para lograr comprender el elaborado ecosistema en el que se desarrollan las esponjas marinas. Asimismo, tales organismos han brindado una nueva visión del potencial que tienen los recursos marinos para la síntesis de drogas, y como estas pueden ser en un futuro una de las principales fuentes de investigación para el crecimiento y desarrollo en el área de la salud.

Referencias

1. Alghazwi, M., Smid, S., & Zhang, W. (2018). In vitro protective activity of South Australian marine sponge and macroalgae extracts against amyloid beta (A β 1–42) induced neurotoxicity in PC-12 cells. *Neurotoxicology and Teratology*, 68, 72–83. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.05.002>
2. Alvariño, R., Alfonso, A., Pech-Puch, D., Gegunde, S., Rodríguez, J., Vieytes, M. R., Jiménez, C., & Botana, L. M. (2022). Furanoditerpenes from *Spongia* (*Spongia*) *tubulifera* Display Mitochondrial-Mediated Neuroprotective Effects by Targeting Cyclophilin D. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(16), 2449–2463. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00208>
3. Alvariño, R., Alfonso, A., Tabudravu, J. N., González-Jartín, J., Al Maqbali, K. S., Elhariry, M., Vieytes, M. R., & Botana, L. M. (2024). Psammaphin A and Its Analogs Attenuate Oxidative Stress in Neuronal Cells through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Activation. *Journal of Natural Products*, 87(4), 1187–1196. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.4c00153>
4. Alvariño, R., Alonso, E., Abbasov, M. E., Chaheine, C. M., Conner, M. L., Romo, D., Alfonso, A., & Botana, L. M. (2019). Gracilin A Derivatives Target Early Events in Alzheimer's Disease: In Vitro Effects on Neuroinflammation and Oxidative Stress. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(9), 4102–4111. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.9b00329>
5. Aristyawan, A. D., Setyaningtyas, V. F., Wahyuni, T. S., Widyawaruyanti, A., Ingkaninan, K., & Suciati, S. (2022). In vitro acetylcholinesterase inhibitory activities of fractions and iso-agelasine C isolated from the marine sponge *Agelas nakamurai*. *Journal of Research in Pharmacy*, 26(2), 279–286. <https://doi.org/10.29228/jrp.126>
6. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Www.TheLancet.Com*, 377, 1019–1050. <https://doi.org/10.1016/S0140>
7. Beedessee, G., Ramanjooloo, A., Surnam-Boodhun, R., Van Soest, R. W. M., & Marie, D. E. P. (2013). Acetylcholinesterase-Inhibitory Activities of the Extracts from Sponges Collected in Mauritius Waters. *CHEMISTRY & BIODIVERSITY*, 442–451.

8. Botić, T., Defant, A., Zanini, P., Žužek, M. C., Frangež, R., Janussen, D., Kersken, D., Knez, Ž., Mancini, I., & Sepčić, K. (2017). Discorhabdin alkaloids from Antarctic *Latrunculia* spp. sponges as a new class of cholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 136, 294–304. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.019>
9. Briggs, R., Kennelly, S. P., & O’neill, D. (2016). DRUG THERAPIES IN.... In *Clinical Medicine* (Vol. 16).
10. Caplan, S. L., Zheng, B., Dawson-Scully, K., White, C. A., & West, L. M. (2016). Pseudopterosin a: Protection of synaptic function and potential as a neuromodulatory agent. *Marine Drugs*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/md14030055>
11. Cha, S. H., Hwang, Y., Heo, S. J., & Jun, H. S. (2019). Indole-4-carboxaldehyde Isolated from Seaweed, *Sargassum thunbergii*, Attenuates Methylglyoxal-Induced Hepatic Inflammation. *Marine Drugs*, 17(9). <https://doi.org/10.3390/md17090486>
12. Cheng, C., Othman, E. M., Reimer, A., Grüne, M., Kozjak-Pavlovic, V., Stopper, H., Hentschel, U., & Abdelmohsen, U. R. (2016). Ageloline A, new antioxidant and antichlamydial quinolone from the marine sponge-derived bacterium *Streptomyces* sp. SBT345. *Tetrahedron Letters*, 57(25), 2786–2789. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2016.05.042>
13. Da Conceição Rivanor, R. L., Chaves, H. V., Do Val, D. R., De Freitas, A. R., Lemos, J. C., Rodrigues, J. A. G., Pereira, K. M. A., De Araújo, I. W. F., Bezerra, M. M., & Benevides, N. M. B. (2014). A lectin from the green seaweed *Caulerpa cupressoides* reduces mechanical hyper-nociception and inflammation in the rat temporomandibular joint during zymosan-induced arthritis. *International Immunopharmacology*, 21(1), 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.04.009>
14. Desoubzdanne, D., Marcourt, L., Raux, R., Chevalley, S., Dorin, D., Doerig, C., Valentin, A., Ausseil, F., & Debitus, C. (2008). Alisiaquinones and alisiaquinol, dual inhibitors of *Plasmodium falciparum* enzyme targets from a New Caledonian deep water sponge. *Journal of Natural Products*, 71(7), 1189–1192. <https://doi.org/10.1021/NP8000909>
15. Devkar, H. U., Thakur, N. L., & Kaur, P. (2023). Marine-derived antimicrobial molecules from the sponges and their associated bacteria. In *Canadian Journal of Microbiology* (Vol. 69, Issue 1, pp. 1–16). Canadian Science Publishing. <https://doi.org/10.1139/cjm-2022-0147>

16. Esposito, G., Mai, L. H., Longeon, A., Mangoni, A., Durieu, E., Meijer, L., Soest, R. Van, Costantino, V., & Bourguet-Kondracki, M. L. (2019). A collection of bioactive nitrogen-containing molecules from the marine sponge *acanthostrongylophora ingens*. *Marine Drugs*, 17(8). <https://doi.org/10.3390/md17080472>
17. Esposito, R., Federico, S., Glaviano, F., Somma, E., Zupo, V., & Costantini, M. (2022). Bioactive Compounds from Marine Sponges and Algae: Effects on Cancer Cell Metabolome and Chemical Structures. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 18). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms231810680>
18. Grosso, C., Valentão, P., Ferreres, F., & Andrade, P. B. (2014). Review: Bioactive marine drugs and marine biomaterials for brain diseases. In *Marine Drugs* (Vol. 12, Issue 5, pp. 2539–2589). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md12052539>
19. Hong, L.-L., Ding, Y.-F., Zhang, W., & Lin, H.-W. (2022). Chemical and biological diversity of new natural products from marine sponges: a review (2009–2018). *Marine Life Science & Technology*, 4(3), 356–372. <https://doi.org/10.1007/s42995-022-00132-3>
20. Karthikeyan, A., Joseph, A., & Nair, B. G. (2022). Promising bioactive compounds from the marine environment and their potential effects on various diseases. In *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* (Vol. 20, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00290-4>
21. Keffer, J. L., Plaza, A., & Bewley, C. A. (2009). Motualevic acids A-F, antimicrobial acids from the sponge *Siliquariaspongia* sp. *Organic Letters*, 11(5), 1087–1090. <https://doi.org/10.1021/ol802890b>
22. Koh, E.-J., Kim, K.-J., Choi, J., Kang, D.-H., & Lee, B.-Y. (2018). *Spirulina maxima* extract prevents cell death through BDNF activation against amyloid beta 1-42 (A β 1-42) induced neurotoxicity in PC12 cells. *Neuroscience Letters*, 673, 33–38. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.057>
23. Lauritano, C., & Ianora, A. (2016). Marine organisms with anti-diabetes properties. In *Marine Drugs* (Vol. 14, Issue 12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md14120220>
24. Lee, S. R., Pronto, J. R. D., Sarankhuu, B. E., Ko, K. S., Rhee, B. D., Kim, N., Mishchenko, N. P., Fedoreyev, S. A., Stonik, V. A., & Han, J. (2014). Acetylcholinesterase inhibitory activity of pigment echinochrome A from sea urchin *Scaphechinus mirabilis*. *Marine Drugs*, 12(6), 3560–3573. <https://doi.org/10.3390/md12063560>

25. Lei, P., Ayton, S., & Bush, A. I. (2021). The essential elements of Alzheimer's disease. In *Journal of Biological Chemistry* (Vol. 296). American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008207>
26. Leirós, M., Alonso, E., Rateb, M. E., Houssen, W. E., Ebel, R., Jaspars, M., Alfonso, A., & Botana, L. M. (2015). Gracilins: Spongionella-derived promising compounds for Alzheimer disease. *Neuropharmacology*, 93, 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.015>
27. Leirós, M., Sánchez, J. A., Alonso, E., Rateb, M. E., Houssen, W. E., Ebel, R., Jaspars, M., Alfonso, A., & Botana, L. M. (2014a). Spongionella Secondary Metabolites Protect Mitochondrial Function in Cortical Neurons against Oxidative Stress. *Marine Drugs*, 12(2), 700. <https://doi.org/10.3390/MD12020700>
28. Leirós, M., Sánchez, J. A., Alonso, E., Rateb, M. E., Houssen, W. E., Ebel, R., Jaspars, M., Alfonso, A., & Botana, L. M. (2014b). Spongionella secondary metabolites protect mitochondrial function in cortical neurons against oxidative stress. *Marine Drugs*, 12(2), 700–718. <https://doi.org/10.3390/md12020700>
29. Li, F., Maskey, R. P., Qin, S., Sattler, I., Fiebig, H. H., Maier, A., Zeeck, A., & Laatsch, H. (2005). Chinikomycins A and B: Isolation, structure elucidation, and biological activity of novel antibiotics from a marine *Streptomyces* sp. isolate M045. *Journal of Natural Products*, 68(3), 349–353. <https://doi.org/10.1021/np030518r>
30. Liu, J., Ma, L., Wu, N., Liu, G., Zheng, L., & Lin, X. (2014). Aplysin sensitizes cancer cells to TRAIL by suppressing p38 MAPK/survivin pathway. *Marine Drugs*, 12(9), 5072–5088. <https://doi.org/10.3390/md12095072>
31. Loya, S., & Hizi, A. (1990). The inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by avarol and avarone derivatives (Vol. 269, Issue 1).
32. Luduena, R. F., Roach, M. C., Prasad, V., & Pettit, G. R. (1993). Interaction of halichondrin B and homohalichondrin B with bovine brain tubulin. *Biochemical Pharmacology*, 45(2), 421–427. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(93\)90079-C](https://doi.org/10.1016/0006-2952(93)90079-C)
33. Ma, C., Hong, F., & Yang, S. (2022). Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27041210>

34. Manda, S., Sharma, S., Wani, A., Joshi, P., Kumar, V., Guru, S. K., Bharate, S. S., Bhushan, S., Vishwakarma, R. A., Kumar, A., & Bharate, S. B. (2016). Discovery of a marine-derived bis-indole alkaloid fascaplysin, as a new class of potent P-glycoprotein inducer and establishment of its structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 107, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.049>
35. Mantzavinos, V., & Alexiou, A. (2017). Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer Research*, 14(11). <https://doi.org/10.2174/1567205014666170203125942>
36. Martignago, C. C. S., Soares-Silva, B., Parisi, J. R., Silva, L. C. S. e., Granito, R. N., Ribeiro, A. M., Renno, A. C. M., de Sousa, L. R. F., & Aguiar, A. C. C. (2023). Terpenes extracted from marine sponges with antioxidant activity: a systematic review. In *Natural Products and Bioprospecting* (Vol. 13, Issue 1). Springer. <https://doi.org/10.1007/s13659-023-00387-y>
37. Miao, S., He, Q., Li, C., Wu, Y., Liu, M., Chen, Y., Qi, S., & Gong, K. (2022). Aaptamine—a dual acetyl—and butyrylcholinesterase inhibitor as potential anti-Alzheimer's disease agent. *Pharmaceutical Biology*, 60(1), 1502–1510. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2102657>
38. Miguel-Gordo, M., Gegunde, S., Calabro, K., Jennings, L. K., Alfonso, A., Genta-Jouve, G., Vacelet, J., Botana, L. M., & Thomas, O. P. (2019). Bromotryptamine and Bromotyramine Derivatives from the Tropical Southwestern Pacific Sponge *Narrabeena nigra*. *Marine Drugs*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/md17060319>
39. Nabil-Adam, A., Youssef, F. S., Ashour, M. L., & Shreadah, M. A. (2023). Neuroprotective and nephroprotective effects of *Ircinia* sponge in polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) induced toxicity in animal model: a pharmacological and computational approach. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(34), 82162–82177. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-27916-z>
40. Nunes, C. de J., Santos, C. C., Soares, E. N., Lima, I. S., Alves, U. V., Lanna, E., Batista, R., do Nascimento, R. P., & Costa, S. L. (2024). Methanolic Extract and Brominated Compound from the Brazilian Marine Sponge *Aplysina fulva* Are Neuroprotective and Modulate Inflammatory Profile of Microglia. *Marine Drugs*, 22(6). <https://doi.org/10.3390/md22060235>

41. Olsen, E. K., Hansen, E., Moodie, L. W. K., Isaksson, J., Sepčić, K., Cergolj, M., Svenson, J., & Andersen, J. H. (2016). Marine AChE inhibitors isolated from *Geodia barretti*: Natural compounds and their synthetic analogs. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 14(5), 1629–1640. <https://doi.org/10.1039/c5ob02416a>
42. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
43. Pan, H., Qiu, H., Zhang, K., Zhang, P., Liang, W., Yang, M., Mou, C., Lin, M., He, M., Xiao, X., Zhang, D., Wang, H., Liu, F., Li, Y., Jin, H., Yan, X., Liang, H., & Cui, W. (2019). Fascaplysin Derivatives Are Potent Multitarget Agents against Alzheimer's Disease: In Vitro and in Vivo Evidence. *ACS Chemical Neuroscience*, 4741–4756. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.9b00503>
44. Pandey, S., Sree, A., Sethi, D. P., Kumar, C. G., Kakollu, S., Chowdhury, L., & Dash, S. S. (2014). A marine sponge associated strain of *Bacillus subtilis* and other marine bacteria can produce anticholinesterase compounds. *Microbial Cell Factories*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-24>
45. Park, S. J., & Jeon, Y. J. (2012). Dieckol from *Ecklonia cava* suppresses the migration and invasion of HT1080 cells by inhibiting the focal adhesion kinase pathway downstream of Rac1-ROS signaling. *Molecules and Cells*, 33(2), 141–149. <https://doi.org/10.1007/s10059-012-2192-6>
46. Paul, V. J., Freeman, C. J., & Agarwal, V. (2019). Chemical Ecology of Marine Sponges: New Opportunities through “-Omics.” *Integrative and Comparative Biology*, 59(4), 765–776. <https://doi.org/10.1093/icb/icz014>
47. Prebble, D. W., Er, S., Hlushchuk, I., Domanskyi, A., Airavaara, M., Ekins, M. G., Mellick, G. D., & Carroll, A. R. (2022). α -Synuclein binding activity of the plant growth promoter asterubine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 64, 128677. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2022.128677>

48. Prebble, D. W., Er, S., Xu, M., Hlushchuk, I., Domanskyi, A., Airavaara, M., Ekins, M. G., Mellick, G. D., & Carroll, A. R. (2022). α -synuclein aggregation inhibitory activity of the bromotyrosine derivatives aerothionin and aerophobin-2 from the subtropical marine sponge *Aplysinella* sp. *Results in Chemistry*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100472>
49. Prebble, D. W., Voser, T. M., Er, S., Hlushchuk, I., Domanskyi, A., Airavaara, M., Ekins, M. G., Mellick, G. D., & Carroll, A. R. (2022). Hesperine, a new imidazole alkaloid and α -synuclein binding activity of 1-methyl-1,2,7,8-tetrahydro-2,8-dioxoadenosine from the marine sponge *Clathria* (Thalysias) cf. hesperia. *Results in Chemistry*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100302>
50. Putri, H. R., Kristiana, R., Mudianta, I. W., Setiawan, E., Widyawaruyanti, A., Nuengchamnong, N., Suphrom, N., & Suciati, S. (2023). Metabolite profile and in vitro cholinesterase inhibitory activity of extract and fractions of *Aaptos suberitoides*. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, 11(1), 129–136. https://doi.org/10.56499/jppres22.1511_11.1.129
51. Quévrain, E., Domart-Coulon, I., Pernice, M., & Bourguet-Kondracki, M. L. (2009). Novel natural parabens produced by a *Microbulbifer* bacterium in its calcareous sponge host *Leuconia nivea*. *Environmental Microbiology*, 11(6), 1527–1539. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01880.x>
52. Ravichandran S, P. D. (2013). Antifungal Potential of Marine Sponge Extract against Plant and Fish Pathogenic Fungi. *Oceanography: Open Access*, 01(03). <https://doi.org/10.4172/2332-2632.1000112>
53. Resuello, D. L., Lirio, S. B., Porto, A. E., Macabeo, A. P. G., Huang, H. Y., Corpuz, M. J. A. T., & Villaflores, O. B. (2020). β -secretase 1 inhibitory activity and AMP-activated protein kinase activation of *Callyspongia samarensis* extracts. *Natural Product Research*, 34(4), 525–529. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1488699>
54. Ribeiro, J., Araújo-Silva, H., Fernandes, M., da Silva, J. A., Pinto, F. das C. L., Pessoa, O. D. L., Santos, H. S., de Menezes, J. E. S. A., & Gomes, A. C. (2024). Petrosamine isolated from marine sponge *Petrosia* sp. demonstrates protection against neurotoxicity in vitro and in vivo. *Natural Products and Bioprospecting*, 14(1). <https://doi.org/10.1007/s13659-024-00439-x>

55. Rivai, B., & Umar, A. K. (2023). Neuroprotective compounds from marine invertebrates. In Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences (Vol. 12, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s43088-023-00407-3>
56. Rocha, J., Peixe, L., Gomes, N. C. M., & Calado, R. (2011). Cnidarians as a source of new marine bioactive compounds - An overview of the last decade and future steps for bioprospecting. In Marine Drugs (Vol. 9, Issue 10, pp. 1860–1886). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md9101860>
57. Saad, M. H., El-Fakharany, E. M., Salem, M. S., & Sidkey, N. M. (2022). The use of cyanobacterial metabolites as natural medical and biotechnological tools: review article. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 40(6), 2828–2850. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1838948>
58. Sagar, S., Kaur, M., & Minneman, K. P. (2010a). Antiviral Lead Compounds from Marine Sponges. Marine Drugs, 8(10), 2619. <https://doi.org/10.3390/MD8102619>
59. Sagar, S., Kaur, M., & Minneman, K. P. (2010b). Antiviral lead compounds from marine sponges. In Marine Drugs (Vol. 8, Issue 10, pp. 2619–2638). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md8102619>
60. Sagar, S., Kaur, M., Radovanovic, A., & Bajic, V. B. (2013). Dragon exploration system on marine sponge compounds interactions. Journal of Cheminformatics, 5(2). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-5-11>
61. Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021a). Alzheimer's disease. In The Lancet (Vol. 397, Issue 10284, pp. 1577–1590). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
62. Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021b). Alzheimer's disease. In The Lancet (Vol. 397, Issue 10284, pp. 1577–1590). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
63. Shiels, K., Tsoupras, A., Lordan, R., Zabetakis, I., Murray, P., & Kumar Saha, S. (2022). Anti-inflammatory and antithrombotic properties of polar lipid extracts, rich in unsaturated

- fatty acids, from the Irish marine cyanobacterium *Spirulina subsalsa*. *Journal of Functional Foods*, 94. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105124>
64. Shim, K. H., Kang, M. J., Youn, Y. C., An, S. S. A., & Kim, S. Y. (2022). Alpha-synuclein: a pathological factor with A β and tau and biomarker in Alzheimer's disease. In *Alzheimer's Research and Therapy* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01150-0>
65. Shubina, L. K., Makarieva, T. N., Denisenko, V. A., Popov, R. S., Dyshlovoy, S. A., Grebnev, B. B., Dmitrenok, P. S., von Amsberg, G., & Stonik, V. A. (2020). Gracilosulfates A–G, Monosulfated polyoxygenated steroids from the marine sponge *haliclona gracilis*. *Marine Drugs*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/md18090454>
66. Sirimangalakitti, N., Olatunji, O. J., Changwichit, K., Saesong, T., Chamni, S., Chanvorachote, P., Ingkaninan, K., Plubrukarn, A., & Suwanborirux, K. (2015). Bromotyrosine Alkaloids with Acetylcholinesterase Inhibitory Activity from the Thai Sponge *Acanthodendrilla* sp. *Natural Product Communications*.
67. Souchet, B., Audrain, M., Billard, J. M., Dairou, J., Fol, R., Orefice, N. S., Tada, S., Gu, Y., Dufayet-Chaffaud, G., Limanton, E., Carreaux, F., Bazureau, J. P., Alves, S., Meijer, L., Janel, N., Braudeau, J., & Cartier, N. (2019). Inhibition of DYRK1A proteolysis modifies its kinase specificity and rescues Alzheimer phenotype in APP/PS1 mice. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0678-6>
68. Tommonaro, G., García-Font, N., Vitale, R. M., Pejin, B., Iodice, C., Cañadas, S., Marco-Contelles, J., & Oset-Gasque, M. J. (2016). Avarol derivatives as competitive AChE inhibitors, non hepatotoxic and neuroprotective agents for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 122, 326–338. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.06.036>
69. Varijakzhan, D., Loh, J. Y., Yap, W. S., Yusoff, K., Seboussi, R., Lim, S. H. E., Lai, K. S., & Chong, C. M. (2021). Bioactive compounds from marine sponges: Fundamentals and applications. In *Marine Drugs* (Vol. 19, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/md19050246>
70. Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. In *F1000Research* (Vol. 7). F1000 Research Ltd. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>

71. Yamashita, A., Tamaki, M., Kasai, H., Tanaka, T., Otoguro, T., Ryo, A., Maekawa, S., Enomoto, N., de Voogd, N. J., Tanaka, J., & Moriishi, K. (2017). Inhibitory effects of metachromin A on hepatitis B virus production via impairment of the viral promoter activity. *Antiviral Research*, 145, 136–145. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2017.08.001>
72. Zhao, J., Liu, F., Huang, C., Shentu, J., Wang, M., Sun, C., Chen, L., Yan, S., Fang, F., Wang, Y., Xu, S., Benjamin Naman, C., Wang, Q., He, S., & Cui, W. (2017). 5-hydroxycyclopicillone inhibits β -amyloid oligomerization and produces anti- β -amyloid neuroprotective effects in vitro. *Molecules*, 22(10). <https://doi.org/10.3390/molecules22101651>