

### **Caracterización química, actividad antiplasmodial frente a *P. falciparum* (W2) y citotoxicidad del extracto etanólico y fracciones de *Curarea toxicofera* (Wedd.) Barneby & Krukoff**

### **Chemical characterization, antiplasmodial activity against *P. falciparum* (W2) and cytotoxicity of the ethanolic extract and fractions of *Curarea toxicofera* (Wedd.) Barneby & Krukoff**

Jorge Enrique Hernández C<sup>1,4</sup>, Maria Fernanda Alves<sup>2</sup>, Alaíde Braga de Oliveira<sup>2</sup>, Geraldo Célio Brandão<sup>3</sup>, Yoshie Adriana Hata U<sup>1</sup>, Giovanni Garavito C<sup>1</sup>, y Pilar Ester Luengas C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. Cra. 30 # 45 - 03, Ciudad Universitaria. Bogotá D.C., Colombia.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha. Belo Horizonte-Brazil.

<sup>3</sup>Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Ouro Preto-Brazil

<sup>4</sup>Universidad Santiago de Cali. Sede – Pampalinda Campus, Cali, Colombia.

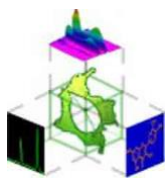
[joehernandezca@unal.edu.co](mailto:joehernandezca@unal.edu.co) ; [eluengas@unal.edu.co](mailto:eluengas@unal.edu.co)

#### **Presentación Oral 12**

#### **ABSTRACT**

Malaria is a parasitic disease present in the tropics, in The World Malaria Report 2023 estimated 241 million cases in 2020 and 627.000 deaths were reported worldwide <sup>[1]</sup>. *Curarea toxicofera* (Menispermaceae) is a native neotropical plant, traditionally used in the treatment of malaria by communities in the Amazonas-Colombia. In a previous study, this plant showed *in vitro* antiplasmodial activity (IC<sub>50</sub> = 7.6 ± 3.9 µg/mL) <sup>[2]</sup>. Therefore, its was chosen to continue its chemical and biological characterization.

An ethanolic extract (EE) was obtained from the stems (bejuco), which was subjected to acid-base fractionation to obtain three fractions (FrDCM1, FrDCM2, and FrAcB). The extract and its fractions were characterized by TLC, HPLC-DAD, UPLC-DAD-ESI and UPLC-DAD-ESI-MS, which allowed the detection of bisbenzylisoquinoline alkaloids (BBIQS). From the alkaloidal fraction FrDCM 2 of *C. toxicofera*, compound A1 was isolated and characterized by <sup>1</sup>H-NMR and two-dimensional COSY, and HSQC experiments.



Antiplasmodial activity of the ethanolic extract and primary fractions of *C. toxicofera* was evaluated against *P. falciparum* W2 strain. Based on the RITAM <sup>[3]</sup> classification, the samples (EtOHct, FrDCM1, and FrDCM2) were classified within the good to moderate range ( $IC_{50} = 1.1$  to  $10 \mu\text{g/mL}$ ). Compound A1 was classified in the moderate activity range ( $IC_{50} = 11$  to  $25 \mu\text{g/mL}$ ).

*In vitro* cytotoxicity testing of the samples was performed against the HepG2 A16 cell line. The results, of the 50% growth inhibitory concentration ( $CC_{50}$ ), were less than  $51.92 \pm 0.90$ . According to the toxicity classification ranges <sup>[4]</sup>, samples EtOHct, FrDCM1, and FrDCM2 were cytotoxic. These results are similar to those  $CC_{50}$  reported in literature for plants with BBIQS alkaloids, which is expected since the structural characteristics of these alkaloids are similar <sup>[5]</sup>.

Based on the obtained results from the alkaloidal fractions of *C. toxicofera*, they exhibited antimalarial activity and could become an alternative for the treatment of malaria.

### Key words:

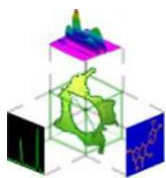
Bisbenzylisoquinoline alkaloids, menispermaceae, antiplasmodial activity, cytotoxic

### RESUMEN

La malaria es una enfermedad parasitaria presente en los países tropicales. En el informe mundial sobre malaria 2023, se estimaron 241 millones de casos en el año 2020 y se reportaron 627.000 muertes en todo el mundo <sup>[1]</sup>. *Curarea toxicofera* (Menispermaceae) es una planta nativa neotropical empleada tradicionalmente, en el tratamiento de la malaria, por las comunidades Amazonónicas. En estudio previo esta planta presentó actividad antiplasmodial *in vitro* ( $IC_{50} = 7.6 \pm 3.9 \mu\text{g/mL}$ ) <sup>[2]</sup>, por lo cual se continuó con su caracterización química y biológica.

A partir de los tallos (bejuco) se realizó un extracto etanólico (EE), que fue sometido a fraccionamiento ácido-base, obteniéndose tres fracciones (FrDCM1, FrDCM2 y FrAcB). El extracto y sus fracciones fueron caracterizados por CCD, CLAE-DAD, UPLC-DAD-ESI y CLUE-DAD-ESI-EM, lo que permitió detectar alcaloides bisbenzylisoquinolinicos (BBIQS). A partir de la fracción alcaloidal FrDCM 2 de *C. toxicofera* se aisló el compuesto A1 cuya estructura fue elucidada mediante <sup>1</sup>H-RMN y experimentos bidimensionales COSY y HSQC.

La actividad antiplasmodial del extracto etanólico y las fracciones de *C. toxicofera* se evaluaron frente a *P. falciparum*, cepa W2. A partir de la clasificación RITAM <sup>[3]</sup>, las muestras (EtOHct, FrDCM1 y FrDCM2) se catalogaron en el rango de bueno a moderado ( $CI_{50} = 1.1$  a  $10 \mu\text{g/mL}$ ), mientras que el compuesto A1 se ubicó en el rango de actividad moderada ( $CI_{50} = 11$  a  $25 \mu\text{g/mL}$ ).



La citotoxicidad *in vitro* de las muestras evaluadas se realizó frente a la línea celular HepG2 A16. Los resultados de la concentración inhibitoria 50 de crecimiento (CC<sub>50</sub>), para las muestras evaluadas, fue menor a  $51.92 \pm 0.90$ . De acuerdo a los rangos de clasificación de toxicidad <sup>[4]</sup>, las muestras EtOHct, FrDCM1 y FrDCM2 se clasificaron como citotóxicas. Los resultados obtenidos, en cuanto a CC<sub>50</sub> para las fracciones y compuesto aislado de *C. toxicofera*, en esta investigación son semejantes a CC<sub>50</sub> reportadas en la literatura para otras plantas con alcaloides BBIQS <sup>[5]</sup>.

A partir de los resultados obtenidos, de las fracciones alcaloidales de *C. toxicofera*, se puede decir que tienen actividad antimalárica. Las fracciones obtenidas de *C. toxicofera* pueden convertirse en una alternativa para el tratamiento de la malaria.

### Palabras clave:

Alcaloides bisbencilisoquinolinicos, menispermaceae, actividad antiplasmodial, citotoxicidad

### Agradecimientos/Acknowledgements

Universidad Nacional de Colombia y COLCIENCIAS (convocatorias 711 y 727 de 2015).

### Referencias/References

1. OMS. (2023). World Malaria Report 2023. [URL](#)
2. Hernández-Carvajal, J. E., Arias-Marciales, M. H., García, J. O., Hata-Urbe, Y. A., Garavito-Cárdenas, G., & Caicedo, P. E. L. (2022). Phytochemical and antiplasmodial evaluation of five Colombian plants with ethnopharmacological background of antimalarial use. *Pharmaceutical Sciences*. [\[DOI\]](#)
3. Willcox, M., Bodeker, G., Rasoanaivo, P., & Addae-Kyereme, J. (Eds.). (2004). *Traditional Medicinal Plants and Malaria* (1st ed.). CRC Press. [\[DOI\]](#)
4. Osorio, E., Arango, G. J., Jiménez, N., Alzate, F., Ruiz, G., Gutiérrez, D., Paco, M. A., Giménez, A., & Robledo, S. (2007). Antiprotozoal and cytotoxic activities *in vitro* of Colombian Annonaceae. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(3), 630-635. [\[DOI\]](#)
5. Tshibangu, J. N., Wright, A. D., & König, G. M. (2003). HPLC isolation of the anti-plasmodially active bisbenzylisoquinone alkaloids present in roots of *Cissampelos mucronata*. *Phytochemical Analysis: PCA*, 14(1), 13-22. [\[DOI\]](#)