



Especies de Amaryllidaceae: Fuente de Alcaloides Citotóxicos en Cáncer de Relevancia Epidemiológica

Amaryllidaceae Species: Source of Cytotoxic Alkaloids in Cancer of Epidemiological Relevance

Lina Marcela TRUJILLO CHACÓN^{1*}; Edison OSORIO DURANGO¹; Hawer LEIVA²; Dagoberto CASTRO²

¹Grupo de Investigación en Sustancias Bioactivas GISB. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. * linam.trujillo@udea.edu.co

²Unidad de Biotecnología Vegetal, Facultad de Ingeniería, Universidad Católica de Oriente, Rionegro 054040, Colombia

Presentación Oral 26

ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death and a serious impediment to increasing life expectancy worldwide ^[1], with breast, prostate, stomach, lung, and uterine cancer being the leading causes of incidence and mortality ^[2]. For the treatment of these cancers, compounds derived from natural products such as paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed, and vinorelbine have been approved by the Food and Drug Administration (FDA). In fact, over the past 40 years, the development of anticancer drugs has led to the discovery of many bioactive compounds from natural resources, which have provided 46% of approved anticancer drugs ^[3;4]. Furthermore, alkaloids represent 50% of natural compounds with pharmaceutical applications, hence their importance in pharmacological research ^[5]. Several molecules with cytotoxic potential in cancer are found among the Amaryllidaceae alkaloids ^[6]. Therefore, the objective of this research was to identify new molecules for potential chemotherapeutic treatment of cancer with epidemiological relevance. We determined the cytotoxic activity of chemically characterized alkaloid fractions from the introduced, native, and endemic Amaryllidaceae species *Caliphruria subdentata*, *Caliphruria tenera*, *Crinum jagus*, *Eucharis bonplandii*, *Eucharis caucana*, *Eucharis formosa*, *Phaedranassa lehmannii*, *Phaedranassa ventricosa*, *Zephyranthes carinata*, and *Zephyranthes puertoricensis* of Colombia on gastric (AGS), lung (A549), breast (BT-549, MCF-7, and MDA-MB 231), prostate (PC3), and uterine (HEC-1B) cancer cell lines, and human keratinocytes (HaCat, control cells). Where the species with the highest cytotoxic activity was selected to be propagated by plant biotechnology, evaluating the biomass production and biosynthesis of Amaryllidaceae alkaloids under different stimuli and propagation conditions. The results showed that the C.

REVISTA PRODUCTOS NATURALES. Abril, 2025, 6(1):105



tenera species presented the highest cytotoxic potential against the A549 lung cancer cell line, indicating that the cytotoxic activity could be associated with the presence of lycorine and crinine type alkaloids, which was consistent with previous reported studies. In addition, it was determined that the proliferation of *C. tenera* plants in in vitro culture is favored by the presence of combined growth regulators 6-benzylaminopurine (BAP) + kinetin (Kin) + naphthaleneacetic acid (NAA) and BAP + NAA, and the alkaloids with the highest cytotoxic potential and selectivity against A549 cells are those biosynthesized in the BAP + NAA treatment. To this end, the *C. tenera* species would be a natural source of alkaloids with bioactive potential in lung cancer, which can be produced through plant biotechnology due to the positive stimulation of the alkaloid biosynthesis pathway, which is also a conservation-friendly technique for the species, making it an accessible alternative.

Keywords:

Cancer, cytotoxic activity, alkaloids, Amaryllidaceae species

RESUMEN

El cáncer es una causa importante de muerte y un grave impedimento para aumentar la esperanza de vida en todo el mundo ^[1], siendo el cáncer de mama, próstata, estómago, pulmón y útero los principales en términos de incidencia y mortalidad producidas ^[2]. En el tratamiento de estos tipos de cáncer, compuestos derivados de productos naturales como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, pemetrexed, y vinorelbina, han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés). De hecho, en los últimos 40 años, el desarrollo de fármacos contra el cáncer ha llevado al descubrimiento de muchos compuestos bioactivos procedentes de recursos naturales, de los cuales se ha suministrado el 46% de los fármacos anticancerosos aprobados ^[3;4]. Además, los alcaloides representan el 50% de los compuestos naturales con aplicaciones farmacéuticas, de ahí la importancia en la investigación farmacológica ^[5]. Varias moléculas con potencial citotóxico en cáncer se encuentran entre los alcaloides de Amaryllidaceae ^[6]. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación consistió en encontrar nuevas moléculas para el posible tratamiento quimioterapéutico de cáncer con relevancia epidemiológica. Determinamos la actividad citotóxica de fracciones de alcaloides químicamente caracterizadas de las especies de la familia Amaryllidaceae *Caliphruria subedentata*, *Caliphruria tenera*, *Crinum jagus*, *Eucharis bonplandii*, *Eucharis caucana*, *Eucharis formosa*, *Phaedranassa lehmannii*, *Phaedranassa ventricosa*, *Zephyranthes carinata*, y *Zephyranthes puertoricensis* introducidas, nativas y endémicas de Colombia en las líneas celulares de cáncer gástrico (AGS), pulmón (A549), mama (BT-549, MCF-7 y MDA-MB 231), próstata (PC3), y útero (HEC-1B), y queratinocitos humanos (HaCat, células control). Donde la especie con mayor actividad citotóxica fue seleccionada para ser propagada por biotecnología vegetal, evaluando la producción de biomasa y biosíntesis de alcaloides de Amaryllidaceae frente a diferentes estímulos y condiciones



de propagación. Los resultados mostraron que la especie *C. tenera* presentó el mayor potencial citotóxico frente a la línea celular A549 de cáncer de pulmón, indicando que la actividad citotóxica podría estar asociada con la presencia de alcaloides tipo licorina y crinina, lo cual fue consistente con estudios previos reportados. Además, se determinó que la proliferación de plantas de *C. tenera* en cultivo *in vitro* es favorecida por la presencia de reguladores de crecimiento combinados 6-bencilaminopurina (BAP) + kinetina (Kin) + ácido naftalenacético (NAA) y BAP + NAA, y los alcaloides con mayor potencial citotóxico y selectividad frente a células A549 son los biosintetizados en el tratamiento BAP + NAA. Para ello, la especie *C. tenera* sería una fuente natural de alcaloides con potencial bioactivo en cáncer de pulmón, los cuales pueden ser producidos mediante biotecnología vegetal debido a la estimulación positiva de la vía de biosíntesis de alcaloides, que a la vez que es una técnica amigable con la conservación de la especie, convirtiéndola en una alternativa accesible.

Palabras clave:

Cáncer, actividad citotóxica, alcaloides, especies de Amaryllidaceae

Agradecimientos/Acknowledgements

Grupo de investigación en Sustancias Bioactivas GISB, y Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud. MinCiencias # 614-2018.

Referencias/References

- [1] FERLAY, J., *et al.* (2021). Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. *Int J Cancer* 10.1002/ijc.33588. [DOI]
- [2] ARNOLD, M., *et al.* (2022). Current and Future Burden of Breast Cancer: Global Statistics for 2020 and 2040. *Breast* 66: 15-23. [DOI]
- [3] LU, J. J. y WANG, Y. T. (2020). Identification of Anti-Cancer Compounds from Natural Products. *Chin J Nat Med* 18(7): 481-482. [DOI]
- [4] NEWMAN, D. J. y CRAGG, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod* 83(3): 770-803. [DOI]
- [5] HOWES, M. R. (2018). The Evolution of Anticancer Drug Discovery from Plants. *Lancet Oncol* 19(3): 293-294. [DOI]
- [6] NAIR, J. J., *et al.* Chapter 3 - Cytotoxic Alkaloid Constituents of the Amaryllidaceae. In: ATTA UR, R. (ed.). *Studies in Natural Products Chemistry*. Elsevier, (2016). p. 107-156. [DOI]