

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Atividades anticancerígena e anticolinesterásica de plantas da família das Amaryllidaceae**

**Diana Bastos Vieira Reis Ribeiro**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria José Umbelino Ferreira,  
Professora Associada com Agregação.

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2022**



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Farmácia**



# **Atividades anticancerígena e anticolinesterásica de plantas da família das Amaryllidaceae**

**Diana Bastos Vieira Reis Ribeiro**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria José Umbelino Ferreira,  
Professora Associada com Agregação.

**2022**



## Resumo

A família das Amaryllidaceae possui grande importância na floricultura e na indústria farmacêutica. É possível extrair alcaloides com elevado interesse medicinal das suas plantas. O cancro é uma patologia que a cada ano regista um número crescente de casos e consequentes mortes. São necessários novos fármacos anticancerígenos com menores níveis de toxicidade e com novos mecanismos de ação. Atualmente, estão a ser estudados diferentes tipos de alcaloides das Amaryllidaceae com atividade anticancerígena. É o caso do alcaloide licorina, que demonstrou grande potencial na leucemia promielocítica aguda; da narciclasina, com excelentes resultados no carcinoma do colo do útero; da pancratistatina, com resultados promissores nos carcinomas da próstata e da mama; e ainda da jonquailina, do grupo tazetina, com resultados surpreendentes no cancro resistente do pulmão. Os alcaloides das Amaryllidaceae têm demonstrado essencialmente uma atividade antiproliferativa, isto é, inibição da proliferação, da migração, da invasão e da sobrevivência das células cancerígenas. O mecanismo de indução da apoptose celular foi também demonstrado. A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que tem sofrido um aumento crescente do número de casos, nos últimos anos, devido ao envelhecimento da população. Atualmente, o fármaco galantamina, um alcaloide extraído das Amaryllidaceae, está aprovado para o tratamento sintomático dos casos leves a moderados da Doença de Alzheimer. É o único fármaco derivado das Amaryllidaceae existente no mercado. O alcaloide sanguinina exibiu também forte atividade como inibidor da colinesterase. Além da galantamina, acredita-se que os alcaloides do tipo licorina são o grupo mais promissor para o tratamento da Doença de Alzheimer. O objetivo será aumentar o número de fármacos provenientes destas plantas, no entanto são necessários anos de investigação e de dedicação ao seu estudo. Esta revisão centra-se no estudo das atividades anticancerígena e anticolinesterásica e na possibilidade de desenvolvimento de novos fármacos a partir dos alcaloides das Amaryllidaceae com a finalidade de combater estas patologias.

**Palavras-chave:** Amaryllidaceae; Alcaloides; Cancro; Doença de Alzheimer; Galantamina

## **Abstract**

The Amaryllidaceae is an important family of plants for the floriculture and pharmaceutical industry. It is possible to extract alkaloids with high medicinal interest from its plants. Cancer is a pathology that each year registers an increasing number of cases and consequent deaths. New anticancer drugs, with lower levels of toxicity and with new action mechanisms, are needed. Currently, different types of Amaryllidaceae alkaloids with anticancer activity are being studied. Some examples are the alkaloid lycorine, which showed great potential in acute promyelocytic leukemia; narcyclasine, with excellent results in cervical cancer; pancratistatin, with promising results in prostate and breast carcinomas; and also jonquiline, from the tazetine group, with surprising results in resistant lung cancer. The Amaryllidaceae alkaloids have essentially demonstrated antiproliferative activity. That is, an inhibition of proliferation, migration, invasion and survival of cancer cells. The mechanism of cellular apoptosis induction was also demonstrated. Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that has increased the number of manifestations over the years due to the aging of the population. Nowadays, the drug galanthamine, an alkaloid extracted from Amaryllidaceae, is approved for the symptomatic treatment of mild to moderate cases of Alzheimer's disease. It is the only drug derived from Amaryllidaceae on the market. The alkaloid sanguinine also exhibited high activity as cholinesterase inhibitor. In addition to galanthamine, lycorine-type alkaloids are believed to be the most promising group for the treatment of Alzheimer's disease. The objective will be to increase the number of drugs obtained from these plants, howbeit years of research and dedication to their study are still needed. This review focuses on the study of anticancer and anticholinesterase activities and on the possibility of developing new drugs originated from Amaryllidaceae alkaloids to counter these diseases.

**Keywords:** Amaryllidaceae; Alkaloids; Cancer; Alzheimer's disease; Galanthamine

## **Agradecimentos**

Aos meus Pais e Irmãos, por toda a ajuda, ânimo e motivação que me proporcionaram ao longo destes curtos longos anos académicos. São, sem dúvida, o meu maior exemplo e pilar na vida. Obrigada por terem estado ao meu lado, sempre.

Ao Vasco, por todo o apoio incondicional e por me ter ouvido sempre nos momentos mais felizes, mas também nos mais desesperantes deste curso. Obrigada por me teres erguido sempre nos momentos difíceis. Obrigada por tudo, para sempre.

Aos meus amigos da faculdade, por terem partilhado estes 5 anos comigo e me terem ajudado sempre que precisei. Obrigada pela vossa paciência durante os meus dilemas e obrigada por me terem proporcionado uma vida académica com momentos tão felizes e únicos, que serão para sempre recordados com carinho e nostalgia. Obrigada especialmente a vocês os seis.

À minha orientadora, a Professora Maria José Umbelino Ferreira, por toda a ajuda e ensinamentos que me prestou na elaboração desta monografia.

Por último, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, que me recebeu e acolheu durante estes anos académicos e me providenciou as ferramentas essenciais para ser uma futura farmacêutica e profissional de saúde.

*Obrigada.*

## **Abreviaturas**

|                  |  |
|------------------|--|
| DA               | Doença de Alzheimer  |
| IC <sub>50</sub> | Concentração necessária de alcaloide para inibir em 50% o processo biológico |
| SNC              | Sistema nervoso central  |

# Índice

|   |    |
|---|----|
| Índice de Figuras .....   | x  |
| Índice de Tabelas.....  | xi |
| 1 Introdução.....   | 1  |
| 1.1 Aspetos Botânicos .....   | 3  |
| 1.2 Utilização na Medicina Tradicional .....  | 4  |
| 2 Alcaloides do Tipo Amaryllidaceae .....   | 6  |
| 2.1 Classificação.....  | 6  |
| 2.2 Ocorrência .....  | 9  |
| 2.3 Biossíntese.....  | 13 |
| 3 Produção de Alcaloides .....  | 15 |
| 4 Atividade Biológica.....  | 17 |
| 4.1 Atividade Anticancerígena .....   | 19 |
| 4.1.1 Alcaloides do Tipo Licorina.....  | 20 |
| 4.1.2 Alcaloides do Tipo Crinina .....  | 23 |
| 4.1.3 Alcaloides do Tipo Narciclasina .....   | 24 |
| 4.1.4 Alcaloides do Tipo Tazetina.....  | 26 |
| 4.1.5 Alcaloides do Tipo Montanina .....  | 28 |
| 4.2 Atividade Anticolinesterásica.....  | 30 |
| 5 Conclusões .....  | 34 |
| Referências Bibliográficas .....  | 36 |
| Anexos.....   | 40 |
| A1. Estruturas químicas dos alcaloides das Amaryllidaceae apresentados na Tabela 2. | 40 |

# Índice de Figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Exemplos das espécies: (A) - <i>Narcissus pseudonarcissus</i> L. subesp. <i>pseudonarcissus</i> . Fotografia tirada em Lagos, Portugal (11 de março de 2022). (B) - <i>Narcissus bulbocodium</i> L. Adaptado de <a href="https://jb.utad.pt/imagem/9621">https://jb.utad.pt/imagem/9621</a> (29 de junho de 2022). (C) - <i>Galanthus nivalis</i> L. Adaptado de <a href="https://www.first-nature.com/flowers/images/galanthus-nivalis3.jpg">https://www.first-nature.com/flowers/images/galanthus-nivalis3.jpg</a> (22 de março de 2022). (D) - <i>Lycoris radiata</i> . Adaptado de <a href="https://www.biodiversity4all.org/observations/31342678">https://www.biodiversity4all.org/observations/31342678</a> (22 de março de 2022)..... | 2  |
| Figura 2. Estrutura química representativa dos alcaloides das Amaryllidaceae de acordo com a Tabela 1. ....   | 8  |
| Figura 3. Estrutura química de outros alcaloides das Amaryllidaceae.....  | 9  |
| Figura 4. Representação esquemática da via biossintética dos principais tipos de alcaloides das Amaryllidaceae. Adaptado de Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. (Dewick, 2009).....  | 14 |
| Figura 5. Estruturas químicas dos alcaloides representados na Tabela 3.....   | 19 |
| Figura 6. Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae derivados do tipo licorina.....  | 23 |
| Figura 7. Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae derivados do tipo crinina.....   | 24 |
| Figura 8. Estrutura química do alcaloide 1- <i>O</i> -benzoilpancratistatina, derivado da pancratistatina.....  | 26 |
| Figura 9. Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae derivados do tipo tazetina. ....   | 28 |
| Figura 10. Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae derivados do tipo montanina. ....   | 30 |
| Figura 11. Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae com efeito neurológico. ....  | 32 |

# Índice de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Classificação dos alcaloides das Amaryllidaceae de acordo com o tipo de anel e a via biossintética. ....                                       | 7  |
| Tabela 2. Novos alcaloides das Amaryllidaceae, identificados entre 2015 e 2020, distribuídos pelos diferentes grupos. Adaptado de Ka <i>et al.</i> ..... | 10 |
| Tabela 3. Atividade biológica de diversos alcaloides das Amaryllidaceae. Adaptado de Hotchandani <i>et al.</i> . ....                                    | 17 |
| Tabela 4. Alcaloides do tipo licorina e as linhas celulares onde atuam. ....   | 22 |
| Tabela 5. Alcaloides do tipo crinina e as linhas celulares onde atuam. ....  | 24 |
| Tabela 6. Alcaloides do tipo narciclasina e as linhas celulares onde atuam. ....   | 26 |
| Tabela 7. Alcaloides do tipo tazetina e as linhas celulares onde atuam. ....   | 27 |
| Tabela 8. Alcaloides do tipo montanina e as linhas celulares onde atuam. ....  | 29 |

# 1 Introdução

A família das Amaryllidaceae é constituída por plantas silvestres muito apreciadas em várias regiões do mundo com um valor económico significativo na indústria da floricultura e ainda com interesse medicinal (1,2). São consideradas plantas ornamentais, muito conhecidas na sociedade graças às flores bonitas e coloridas que exibem e às agradáveis fragâncias (2,3). Eis alguns exemplos: (A) *Narcissus pseudonarcissus* L. subesp. *pseudonarcissus*, de designação comum narciso selvagem; (B) *Narcissus bulbocodium* L., de designação comum campainha-amarela ou campainha-do-monte; (C) *Galanthus nivalis* L., de designação comum campainha-branca e (D) *Lycoris radiata*, de nome comum lírio-aranha-vermelho (Figura 1).

Durante vários séculos, estas plantas eram cultivadas não só com intenção decorativa, mas também visando medicamentos fitoterápicos muito usados na medicina tradicional contra várias patologias em diversos países (4). As plantas da família Amaryllidaceae são utilizadas na medicina tradicional há milhares de anos e encontram-se entre as 20 famílias de plantas com interesse terapêutico mais consideradas até aos dias de hoje (5). Ao longo dos tempos, tem-se observado que as plantas desta família apresentam efeitos farmacológicos com elevado interesse medicinal (4).

O interesse medicinal por esta família tem aumentado ao longo das últimas décadas, pelo que se têm vindo a analisar inúmeras espécies das quais se têm extraído alcaloides muito interessantes do ponto de vista científico e farmacológico (1). O início do seu estudo data do século XIX e desde então já foram isolados mais de 600 alcaloides estruturalmente diferentes que demonstraram atividade biológica promissora (3). O primeiro alcaloide a ser identificado e isolado, em 1877, foi a licorina (Figura 2), por Gerrard, proveniente da espécie *Narcissus pseudonarcissus* (Figura 1). A sua estrutura química foi depois publicada por Nakagawa et al., em 1956 (6,7). É considerada uma das famílias de plantas mais relevantes no que respeita aos alcaloides extraídos, graças à ampla gama de atividades biológicas descritas, desde a atividade antitumoral à atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, analgésica, antimalárica ou enquanto inibidoras da acetilcolinesterase (2,3).



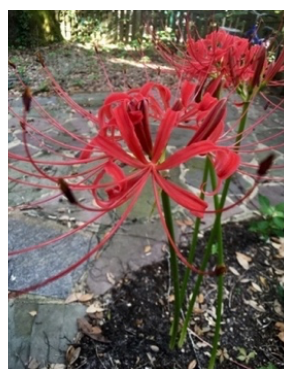
(A)



(B)



(C)



(D)

**Figura 1.** Exemplos das espécies: (A) - *Narcissus pseudonarcissus* L. subsp. *pseudonarcissus*. Fotografia tirada em Lagos, Portugal (11 de março de 2022). (B) - *Narcissus bulbocodium* L. Adaptado de <https://jb.utad.pt/imagem/9621> (29 de junho de 2022). (C) - *Galanthus nivalis* L. Adaptado de <https://www.first-nature.com/flowers/images/galanthus-nivalis3.jpg> (22 de março de 2022). (D) - *Lycoris radiata*. Adaptado de <https://www.biodiversity4all.org/observations/31342678> (22 de março de 2022).

A galantamina (Figura 2) é um dos alcaloides extraídos das Amaryllidaceae com maior importância ao nível farmacêutico, revelando atividade como inibidora da acetilcolinesterase (2,4). Foi isolada pela primeira vez da espécie *Galanthus nivalis* L. (Figura 1), na década de 1940, e tem aprovação de comercialização na União Europeia e nos Estados Unidos (foi aprovada em 2001 pela Food and Drug Administration) como fármaco para o tratamento de formas leves a moderadas da Doença de Alzheimer (DA) (4,6,8). Além da galantamina (Figura 2), distinguem-se as fenantridonas, mais especificamente a pancratistatina (Figura 3) e a narciclasina (Figura 2) que demonstraram atividade anticancerígena promissora (4,9).

Este trabalho tem como objetivo descrever as atividades anticancerígena e anticolinesterásica de plantas da família Amaryllidaceae. Apresenta-se uma abordagem fitoquímica, em que se pretende classificar os alcaloides e descrever a sua biossíntese. De seguida, são apresentados, de forma resumida, os métodos de produção dos alcaloides. Por fim, descreve-se a sua atividade biológica, pretendendo-se detalhar as atividades anticancerígena e anticolinesterásica, o principal propósito desta monografia.

## 1.1 Aspetos Botânicos

A família Amaryllidaceae, em termos taxonómicos, pertence ao Reino *Plantae*, à Classe *Liliatae (Monocotyledoneae)* e à Ordem *Asparagales* (10). Tal como indica a designação da Classe, caracteriza-se por monocotiledóneas perenes, na sua maioria bulbosas, e distribui-se pelas regiões quentes tropicais, subtropicais e temperadas, especialmente na região da África Austral e, em menores proporções, nos Andes da América do Sul e na bacia mediterrânica (1,4,11). Há, no entanto, géneros que se desenvolvem melhor em países mais a norte, como é o caso do *Narcissus* e *Galanthus*, que se podem encontrar por exemplo na Grã-Bretanha (1). Nos climas frios, as plantas mais cultivadas e comercializadas abrangem os géneros *Narcissus*, *Leucojum* e *Galanthus*, enquanto nos climas temperados e mais quentes se destacam os géneros *Amaryllis*, *Clivia*, *Hippeastrum*, *Nerine* e *Zephyranthes* (1).

Existem cerca de 85 géneros dentro da família Amaryllidaceae e uma variedade de 1100 espécies diferentes (2). Destas, cerca de 300 espécies pertencentes a 20 géneros diferentes são de origem africana (11). Entre os géneros mais representativos e com maior importância destacam-se o *Crinum*, que representa cerca de 130 espécies, e o *Hippeastrum*, com 70 espécies aproximadamente (1). O género *Narcissus* L. possui maior distribuição ao nível europeu, enquanto que o *Hippeastrum* predomina na América do Sul e o *Galanthus* na zona da Índia (11).

No geral, o género mais popular é o *Narcissus* e, em Portugal, estão descritas cerca de 20 espécies deste género (1). Destas espécies selvagens existentes em Portugal muitas tornaram-se raras, como por exemplo o *Narcissus asturiensis* (existe apenas na Península Ibérica) (1). Podemos encontrar esta espécie em regiões de maior altitude, nas Serras de Montinho, do Larouco, da Nogueira, do Alvão, da Estrela e do Açor (1).

Estas plantas caracterizam-se por serem constituídas por bolbos com grande capacidade de armazenamento de água e nutrientes, pelo que possuem a capacidade de resistir a estações do ano mais quentes e áridas (1). São plantas que, por volta da primavera, emergem do solo

iniciando o seu crescimento mais cedo do que as plantas anuais, o que ajuda a evitar a competição por recursos ambientais (1). Estas plantas utilizam os seus alcaloides para afastarem e se defenderem contra agentes patogénicos, insetos nocivos e animais herbívoros (5,12). Cita-se por exemplo do alcaloide galantamina (Figura 2), que apresenta efeito inseticida ao provocar excesso de estimulação colinérgica nos insetos (5).

## 1.2 Utilização na Medicina Tradicional

No que respeita a um enquadramento histórico, o uso das Amaryllidaceae data dos tempos de Hipócrates de Cos, o pai da medicina, que utilizou o óleo de narciso (da espécie *Narcissus poeticus L.*) no tratamento de tumores uterinos, no século IV a.C. (13,14). Também o médico Pedanius Dioscorides, já no século I d.C., recomendou o óleo de narciso para os mesmos fins (15). Já os árabes utilizavam-no não só com o intuito de tratar a alopecia, mas também como afrodisíaco (7). Este óleo continuou a ser aplicado durante a Idade Média, nas medicinas chinesa, norte-africana, centro-americana e arábica (13,15). Um exemplo da sua aplicação em tempos medievais foi em França, por Henri de Mondeville, no século XIV d.C. (15). A espécie *Narcissus poeticus* foi descrita na Bíblia como sendo adequada para tratar os sintomas relacionados com problemas oncológicos (14).

Na América do Sul, as folhas da espécie *Zephyranthes candida* têm sido utilizadas, após sofrerem decocção, no tratamento da diabetes mellitus e, na África Austral, os bolbos da espécie *Boophone disticha* destinam-se ao tratamento do cancro (14). Há registos da utilização da espécie *Lycoris radiata* na medicina tradicional chinesa e da espécie *Hymenocallis littoralis* na cultura medicinal maia, culturas de povos diferentes onde se observa a aplicação para a mesma finalidade, o tratamento do cancro (9,14). No Senegal, os bolbos da espécie *Crinum giganteum* são usados para tratar e prevenir que certas feridas iniciem processo de infeção (5). Na Nigéria, produzem-se fármacos a partir dos bolbos de *Crinum glaucum* e de *Crinum jagus* que são administrados para diversas patologias do foro mental (5).

Inúmeras espécies das Amaryllidaceae foram, ao longo da história, utilizadas na medicina tradicional por povos indígenas por todo o mundo com a finalidade de tratar enfermidades de diferentes origens (11). Além dos povos indígenas, também etnias da África do Sul, como por exemplo Khoi-San, Sotho, Tswana, Xhosa e Zulu, têm usado estas plantas para os mesmos fins (9,11). Estes grupos étnicos acreditam que os bolbos e as folhas das Amaryllidaceae têm efeitos benéficos tanto em doenças gastrointestinais, como em doenças de pele, cefaleias, tonturas, feridas, dores no peito, dores ao nível de bexiga, dores articulares, problemas reumatológicos,

picadas de cobras, e ainda como narcóticos ou mesmo para facilitar o trabalho de parto, ou seja, são usados numa ampla gama de patologias dos mais diversos sistemas do organismo (1,11).

Além da finalidade medicinal, estas plantas são empregues em rituais e culturas de certas tribos. É o exemplo do povo Zulu, sul africano, que utiliza os rizomas de certas espécies para encantamentos e feitiços (1). O género *Boophone* tem como característica bolbos compridos, até cerca de 30 cm, que apresentam elevada toxicidade e são usados pelos povos bosquímanos (habitantes indígenas do deserto do Kalahari, em África) na preparação de flechas venenosas utilizadas como armadilhas (1). Como curiosidade, existem ainda algumas tribos que utilizam estas plantas nos seus cultos de circuncisão ou de decocção para iniciação de novos feitiços de indução de estados de alucinação (1).

## 2 Alcaloides do Tipo Amaryllidaceae

### 2.1 Classificação

Os alcaloides representam um grupo extenso e diverso de metabolitos caracterizados pela ocorrência de, pelo menos, um átomo de azoto que está disposto num anel heterocíclico ou fora do anel, em que a posição do átomo de azoto varia de acordo com o alcaloide em questão (12). São, em geral, sólidos cristalinos incolores, de baixo peso molecular e com ponto de fusão estabelecido (12). O termo alcaloide foi introduzido pelo químico alemão Meissner, em 1819, tendo sido utilizado para todos os compostos orgânicos básicos obtidos de animais e plantas (12).

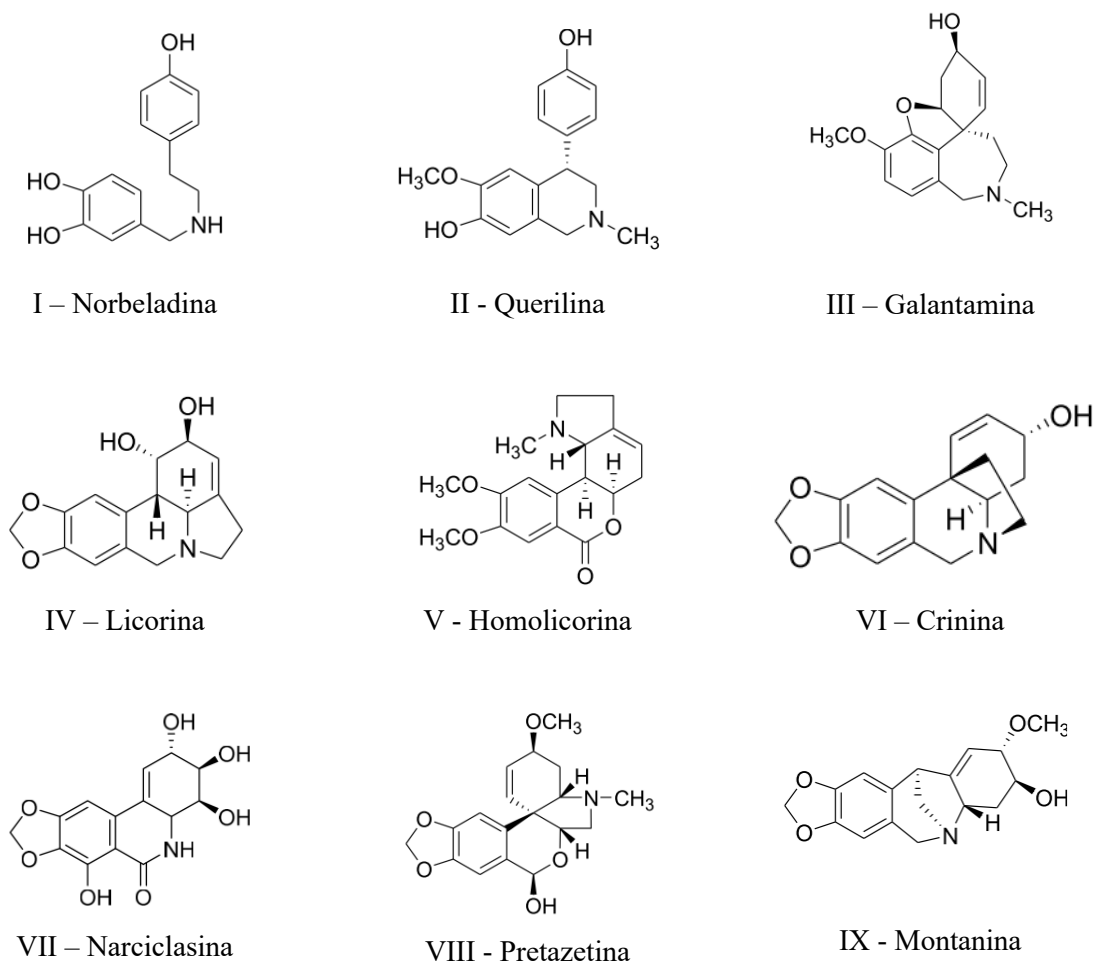
Ao longo dos anos, identificaram-se cerca de 600 alcaloides de ocorrência natural na família Amaryllidaceae com uma ampla diversidade de características estruturais exclusivas destas plantas (5,16,17). Os alcaloides das Amaryllidaceae, constituídos por um esqueleto complexo de carbono, são compostos naturais bioativos únicos conhecidos que pertencem ao vasto grupo de alcaloides isoquinolínicos (um dos dois maiores grupos de alcaloides, em conjunto com os alcaloides indólicos) (16,18). Muitos dos alcaloides das Amaryllidaceae são bases monoméricas terciárias, no entanto também foram encontrados alcaloides quaternários, *N*-óxidos, dímeros, alcaloides glicosilados e conjugados com ácidos gordos (6). Apesar de serem estruturalmente diferentes, compartilham a mesma via de síntese inicial, isto é, são formados através do acoplamento oxidativo intramolecular de norbeladina (Figura 2) (4,16).

Anteriormente, muitos dos alcaloides das Amaryllidaceae eram inseridos em grupos diferentes consoante as suas características químicas, tais como o esqueleto molecular ou a estrutura do anel (16). Mais recentemente, os alcaloides das Amaryllidaceae foram classificados em 10 grupos distintos, conforme uma classificação bioquímica baseada na linhagem biogenética e na tipologia de anel, com o objetivo de investigar de forma mais simples as vias biossintéticas (Tabela 1, Figura 2) (16). São exemplos disto a hemantamina (Figura 3) e a crinina (Figura 2), dois alcaloides das Amaryllidaceae, que, segundo esta classificação, foram inseridas no mesmo grupo (VI) (Tabela 1) e que, outrora, tinham sido colocadas em categorias diferentes (16).

**Tabela 1.** Classificação dos alcaloides das Amaryllidaceae de acordo com o tipo de anel e a via biossintética (16).

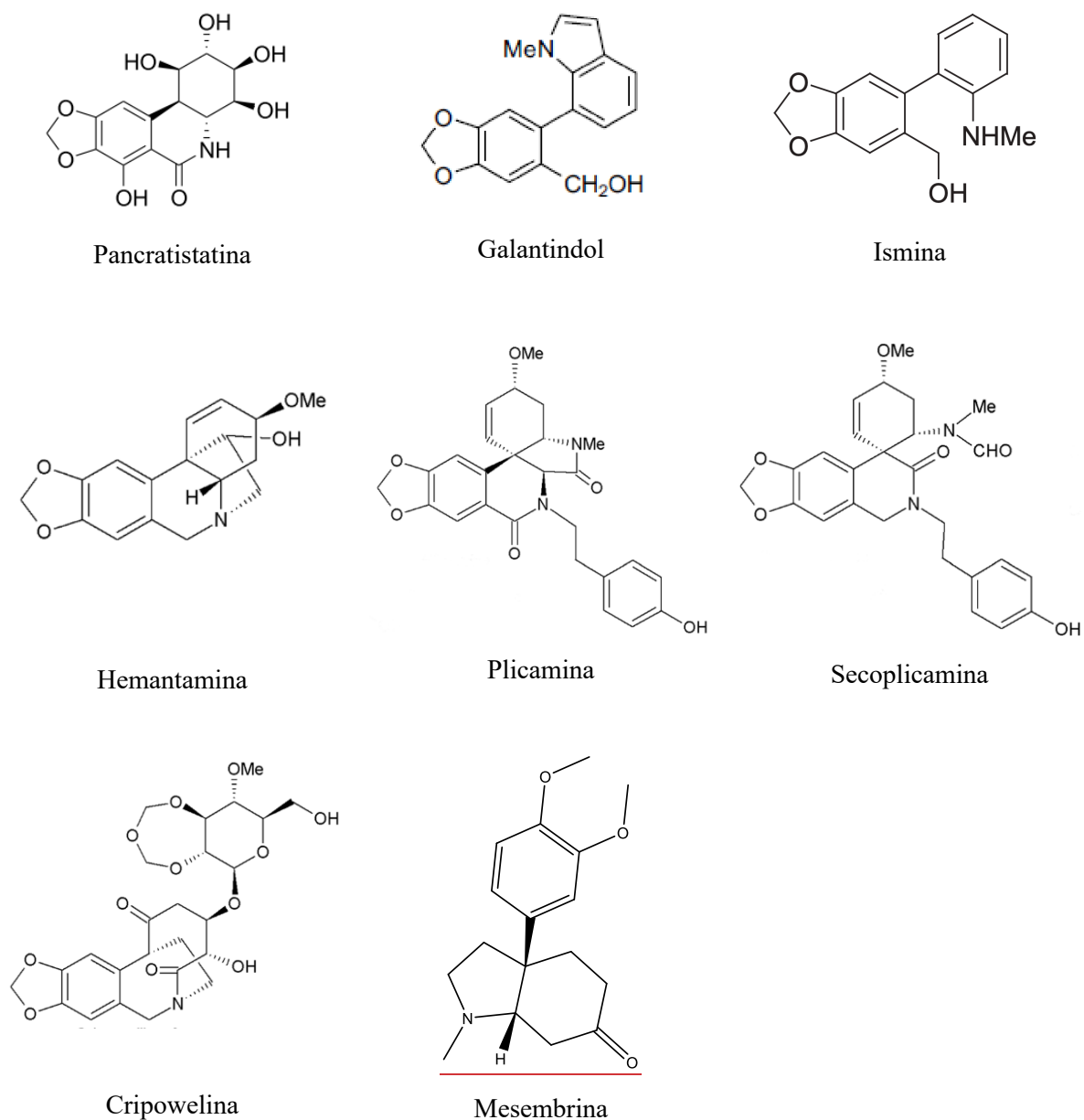
| Tipo | Designação                 | Alcaloides das Amaryllidaceae representativos            |
|------|----------------------------|--|
| I    | Norbeladina                | Norbeladina e ristilina                                  |
| II   | Querilina                  | Querilina e gigantelina                                  |
| III  | Galantamina                | Narvedina e galantamina                                  |
| IV   | Licorina                   | Licorina   |
| V    | Homolicorina ou Licorenina | Homolicorina e hipeastrina                               |
| VI   | Crinina                    | Crinina e hemantamina                                    |
| VII  | Narciclasina               | Narciclasina e pancratistatina                           |
| VIII | Pretazetina ou Tazetina    | 6a-Desoxitazetina e pretazetina                          |
| IX   | Montanina                  | Pancracina e montanina                                   |
| X    | Outros                     | Diferentes tipos de anéis e diferente origem biogenética |

É de notar que determinados alcaloides das Amaryllidaceae foram classificados no grupo X, visto que não se enquadram entre os grupos I a IX (Tabela 1, Figura 2) devido a terem um tipo de anel diferente e por seguirem uma via biossintética distinta, ou mesmo por não ser possível confirmar de forma explícita qual a sua origem biogenética (16). Graças a isto, é de notar que é indispensável mais trabalho de investigação científica acerca da origem biogenética dos alcaloides das Amaryllidaceae e que, por este motivo, existem alguns alcaloides que não é possível ainda incluir em nenhum dos grupos referidos na Tabela 1 e Figura 2 (16). É o caso do galantindol (Figura 3), que sendo formado por um anel indol, pode representar um alcaloide derivado do tipo V (homolicorina) (Tabela 1, Figura 2) ou do tipo VIII (pretazetina) (Tabela 1, Figura 2), tipos de alcaloides das Amaryllidaceae com um anel indol na sua estrutura (16). Outro exemplo é o alcaloide ismina (Figura 3) que é um produto catabólico do esqueleto do tipo hemantamina (Figura 3) (16). Posto isto, estes dois alcaloides, o galantindol e a ismina (Figura 3), não se incluem em qualquer grupo, portanto são colocados no grupo X (Tabela 1), dado que não apresentam um tipo de anel específico dos alcaloides das Amaryllidaceae (16).



**Figura 2.** Estrutura química representativa dos alcaloides das Amaryllidaceae de acordo com a Tabela 1 (13,16).

A plicamina e a secoplicamina (Figura 3) são dois alcaloides das Amaryllidaceae extraídos em pequenas quantidades do género *Zephyranthes* (16). Estes dois compostos são classificados no grupo X (Tabela 1), pois são constituídas por membros de diazoto raros de alcaloides das Amaryllidaceae e possuem uma via biossintética diferente dos restantes tipos existentes (16).



**Figura 3.** Estrutura química de outros alcaloides das Amaryllidaceae (6,16,19–21).

## 2.2 Ocorrência

Foram isolados e identificados, nos últimos anos, entre 2015 e 2020, cerca de 90 novos compostos a partir de diversas espécies da família Amaryllidaceae e de diferentes géneros (*Crinum*, *Zephyranthes*, *Narcissus*, *Galanthus*, *Hymenocallis*, *Nerine*, *Lycoris*, *Brunsvigia* e *Hippeastrum*) (Tabela 2, anexo A1) (16). De acordo com o artigo científico em análise, foram divididos em vários grupos, sendo estes: tipo I – norbeladina (1-6); tipo II – querilina (7, 8); tipo III – galantamina (9-16); tipo IV – licorina (17- 25); tipo V – homolicorina (26-30); tipo VI - crinina (31-50); tipo VII – narciclasina (51); tipo VIII – pretazetina (52-54); tipo IX –

montanina (55); tipo X – outros tipos (Figura 2, Tabela 2), que inclui alcaloides das Amaryllidaceae relacionados com a plicamina (56-67), secoplicamina (68-70), cripowelina (71-76), mesembrina (77, 78) e vários outros alcaloides das Amaryllidaceae (79-91) (Figura 3, Tabela 2) (16).

No que respeita ao nível da ocorrência dos alcaloides das Amaryllidaceae, pode observar-se na Tabela 2 além dos alcaloides isolados, a parte da planta de onde foram obtidos. Após uma análise, verifica-se que, nos tipos I, II, V, VIII, IX e mesembrina, os alcaloides identificados foram todos exclusivamente provenientes dos bolbos. Já nos tipos III e IV, os alcaloides foram encontrados quase todos tanto nos bolbos, como nas folhas ou mesmo nas flores. No tipo VI foram, na sua maioria, obtidos dos bolbos, todavia existem alguns provenientes das folhas e somente um que foi encontrado nos rizomas. Quanto aos tipos VII, X e secoplicamina, todos os alcaloides foram isolados dos bolbos, das flores e das folhas. Por fim, no tipo cripowelina, foram obtidos quase sempre dos bolbos a não ser dois dos alcaloides que foram isolados especificamente das folhas.

**Tabela 2.** Novos alcaloides das Amaryllidaceae, identificados entre 2015 e 2020, distribuídos pelos diferentes grupos. Adaptado de Ka *et al.* (16).

| Número                        | Alcaloide   | Atividade Biológica | Fórmula Química   | Parte da Planta |
|-------------------------------|---|---------------------|---|-----------------|
| <b>TIPO I – NORBELADINA</b>   |   |                     |   |                 |
| 1                             | 6- <i>O</i> -Demetilbeladina                      | SNC                 | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>               | B               |
| 2                             | 4'- <i>O</i> -Demetilbeladina                     | SNC                 | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>               | B               |
| 3                             | 4'- <i>O,N</i> -dimetilnorbladina <i>N</i> -óxido | Tum                 | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub>               | B               |
| 4                             | Carltonina A                                      | SNC                 | C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | B               |
| 5                             | Carltonina B                                      | SNC                 | C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | B               |
| 6                             | Carltonina C                                      | SNC                 | C <sub>44</sub> H <sub>49</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> | B               |
| <b>TIPO II - QUERILINA</b>    |   |                     |   |                 |
| 7                             | Gigantelina                                       | SNC, Tum            | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>               | B               |
| 8                             | Gigantelinina                                     | SNC, Tum            | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>               | B               |
| <b>TIPO III - GALANTAMINA</b> |   |                     |   |                 |
| 9                             | Licoranina C                                      | Tum                 | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>               | B               |
| 10                            | Crijaponina B                                     | SNC, Tum            | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>               | R, F            |
| 11                            | 11β-Hidroxilicoramina                             | Inf                 | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>               | B, L, F         |
| 12                            | 9-De- <i>O</i> -metil-11β-hidroxilicoramina       | Inf                 | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>               | B, L, F         |
| 13                            | 9-De- <i>O</i> -metil-11β-hidroxigalantamina      | SNC, Inf            | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>               | B, L, F         |

|                              |  |          |  |         |
|------------------------------|--|----------|--|---------|
| 14                           | 11 $\beta$ -Hidroxicoramina <i>N</i> -óxido                          | Inf      | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L, F |
| 15                           | 11 $\beta$ -Hidroxicorantamina <i>N</i> -óxido                       | Inf      | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L, F |
| 16                           | 2 $\beta$ ,11 $\beta$ -Dihidroxicorantamina                          | Inf      | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L, F |
| <b>TIPO IV - LICORINA</b>    |  |          |  |         |
| 17                           | (+)-1-Hidroxi-ungerequina  | Inf, Tum | C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> <sup>+</sup> | B       |
| 18                           | Reticulina   | SNC      | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>              | B, L    |
| 19                           | Isoreticulina  | SNC      | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>              | B, L    |
| 20                           | Galantina <i>N</i> - $\beta$ -óxido                                  | SNC      | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L, F |
| 21                           | Carinata <i>N</i> - $\alpha$ -óxido                                  | SNC      | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L, F |
| 22                           | Zeficarinata I   | SNC      | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>              | B, L, F |
| 23                           | Oxocartina   | SNC      | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>              | B, L, F |
| 24                           | 7-Oxonorpluvina  | nm       | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>              | B       |
| 25                           | pseudolicorina <i>N</i> -óxido                                       | Tum      | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L, F |
| <b>TIPO V - HOMOLICORINA</b> |  |          |  |         |
| 26                           | (+)-2-Hidroxi-8-demetil-homolicorina- $\alpha$ - <i>N</i> -<br>óxido | Inf, Tum | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>              | B       |
| 27                           | Licorina E   | Tum      | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>              | B       |
| 28                           | Licorina F   | Tum      | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>              | B       |
| 29                           | 2 $\alpha$ -10 $\beta$ -Dihidroxi-9- <i>O</i> -dimetilhomolicorina   | Tum      | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>              | B       |
| 30                           | 7-Hidroxiclivorina   | SNC      | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub>              | B       |
| <b>TIPO VI - CRININA</b>     |  |          |  |         |
| 31                           | (+)-6 $\beta$ -Acetil-8-hidroxi-9-metoxi-crinamina                   | Inf, Tum | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>              | B       |
| 32                           | Crijaponina A  | SNC, Tum | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>              | R, F    |
| 33                           | 6 $\alpha$ -Metoxiundulatina   | Tum      | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>              | L       |
| 34                           | 6 $\alpha$ -Metoxicrinamida  | Tum      | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>              | L       |
| 35                           | Undulatina <i>N</i> -óxido   | Tum      | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>              | L       |
| 36                           | 1,4-Dihidroxi-3-metoxi powelan                                       | Par, Tum | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>              | B       |
| 37                           | Augustina <i>N</i> -óxido  | SNC, Tum | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L    |
| 38                           | Bufanisina <i>N</i> -óxido   | SNC, Tum | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>              | B, L    |
| 39                           | 6 $\alpha$ -Hidroxicrinamida   | SNC, Tum | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>              | B, L    |
| 40                           | 6 $\beta$ -Hidroxicrinamida  | SNC, Tum | C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>              | B, L    |
| 41                           | 3,11- <i>O</i> -Diacetil-9- <i>O</i> -dimetilmaritidina              | SNC      | C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>6</sub>              | B, L, F |
| 42                           | 11- <i>O</i> -Acetil-9- <i>O</i> -dimetilmaritidina                  | SNC      | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L, F |
| 43                           | Crinsarina   | Ins, Lar | C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>              | B       |
| 44                           | Gigancrina   | SNC, Tum | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>              | B       |
| 45                           | Hemantamina <i>N</i> -óxido  | nm       | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>              | B, L    |
| 46                           | Crinasiática A   | hCAII    | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>              | B       |
| 47                           | Crinasiática B   | hCAII    | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>              | B       |

|                                |   |                    |   |         |
|--------------------------------|---|--------------------|---|---------|
| 48                             | 3- <i>O</i> -Acetilvitatina                                   | Tum                | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>               | B       |
| 49                             | 3- <i>O</i> -Metil- <i>epi</i> -vitatina                      | Tum                | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>               | B       |
| 50                             | Crouchinina   | nm                 | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub>               | B       |
| <b>TIPO VII - NARCICLASINA</b> |   |                    |   |         |
| 51                             | Narciclasina-4- <i>O</i> - $\beta$ - <i>D</i> -xilopiranosido | Tum                | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>11</sub>              | B, L, F |
| <b>TIPO VIII - TAZETINA</b>    |   |                    |   |         |
| 52                             | Jonquailina   | Tum                | C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>               | B       |
| 53                             | Cilitazetina  | Par, Tum           | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>               | B       |
| 54                             | Cili- <i>N</i> -desmetilpretazetina                           | Par, Tum           | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>               | B       |
| <b>TIPO IX - MONTANINA</b>     |   |                    |   |         |
| 55                             | 4- <i>O</i> -Metilnangustina                                  | SNC                | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>               | B       |
| <b>TIPO X – OUTROS TIPOS</b>   |   |                    |   |         |
| <b>PLICAMINA</b>               |   |                    |   |         |
| 56                             | <i>N</i> -Isopentil-5,6-dihidroplicano                        | Inf                | C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | B, L, F |
| 57                             | <i>N</i> -( <i>S</i> )- <i>s</i> -Pentil-5,6-dihidroplicano   | Inf                | C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | B, L, F |
| 58                             | <i>N</i> -Hexil-5,6-dihidroplicano                            | Inf                | C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | B, L, F |
| 59                             | <i>N</i> -Hidroxicarbonilpropil-5,6-dihidroxiplicano          | Inf                | C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> | B, L, F |
| 60                             | <i>N</i> -Fenetil-5,6-dihidroplicano                          | Inf                | C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | B, L, F |
| 61                             | <i>N</i> -3-Indoliletíl-5,6-dihidroplicano                    | SNC, Inf           | C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | B, L, F |
| 62                             | <i>N</i> -Isopentil-5,6-dihidroplicano <i>N</i> -óxido        | Inf                | C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B, L, F |
| 63                             | Bliquina <i>N</i> -óxido                                      | SNC                | C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> | B, L, F |
| 64                             | Zeficarinatina C  | Inf                | C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B, L, F |
| 65                             | Zeficarinatina D  | Inf                | C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B, L, F |
| 66                             | Zeficarinatina E  | Inf                | C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B, L, F |
| 67                             | Zeficarinatina F  | SNC, Inf           | C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> | B, L, F |
| <b>SECOPLICAMINA</b>           |   |                    |   |         |
| 68                             | <i>N</i> -Metil-11,12- <i>seco</i> -5,6-dihidroplicano        | Inf                | C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B, L, F |
| 69                             | <i>N</i> -Isopentil-11,12- <i>seco</i> -5,6-dihidroplicano    | Inf                | C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B, L, F |
| 70                             | Zeficarinatina H  | SNC                | C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | B, L, F |
| <b>CRIPOWELINA</b>             |   |                    |   |         |
| 71                             | 4,8-Dimetoxi-cripowelina C                                    | Inf, Mic, Oxi, Tum | C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>11</sub>              | B       |
| 72                             | 4,8-Dimetoxi-cripowelina D                                    | Inf, Mic, Oxi, Tum | C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>10</sub>              | B       |
| 73                             | 9-metoxi-cripowelina B  | Inf, Mic, Oxi, Tum | C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>12</sub>              | B       |
| 74                             | 4-Metoxi-8-hidroxi-cripowelina B                              | Inf, Mic, Oxi, Tum | C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>11</sub>              | B       |
| 75                             | Cripowelina C   | Tum                | C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>11</sub>              | L       |
| 76                             | Cripowelina D   | Tum                | C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>10</sub>              | L       |
| <b>MESEMBRINA</b>              |   |                    |   |         |
| 77                             | Sarniensinol  | Ins, Lar           | C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>               | B       |
| 78                             | Sarniensina   | Ins, Lar           | C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>               | B       |

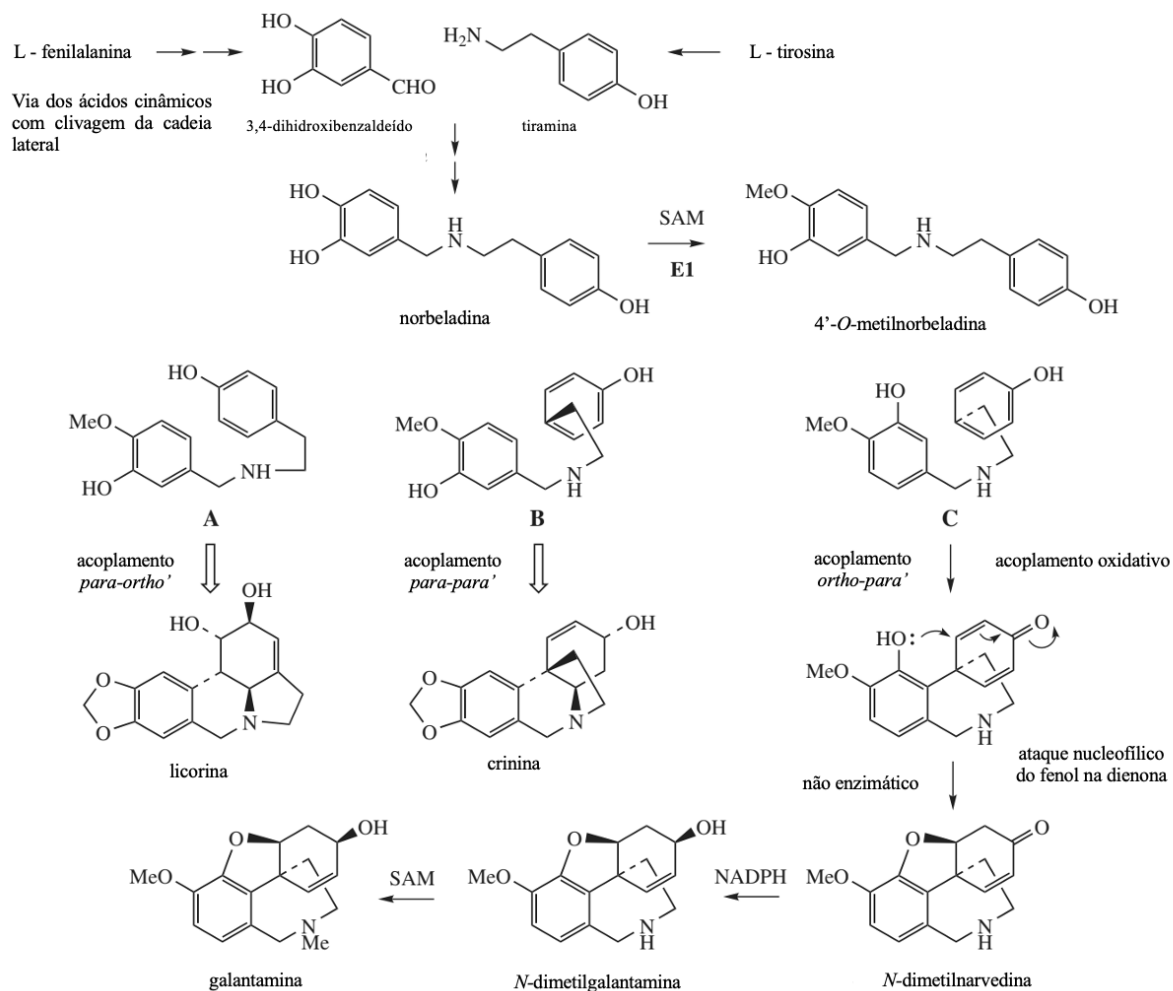
| OUTROS |   |          |   |         |
|--------|---|----------|---|---------|
| 79     | (+)- <i>N</i> -Metoxilcarbonil-2-dimetil-isocoridiona | Inf, Tum | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>7</sub>               | B       |
| 80     | Licoranina D  | Tum      | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>               | B       |
| 81     | Zeficandidina A                                       | Tum      | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | B, L, F |
| 82     | Himenolitatina  | Tum      | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>               | B       |
| 83     | Zeficandidina I                                       | SNC      | C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>               | B, L, F |
| 84     | Zeficandidina II                                      | SNC      | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>               | B, L, F |
| 85     | Zeficandidina III                                     | SNC      | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>               | B, L, F |
| 86     | Narcipavlina  | SNC      | C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B       |
| 87     | Narcikachnina   | nm       | C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B       |
| 88     | Narcimatulina   | SNC      | C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B       |
| 89     | Zeficarinatina A                                      | SNC      | C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> | B, L, F |
| 90     | Zeficarinatina B                                      | SNC      | C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> | B, L, F |
| 91     | Zeficarinatina G                                      | SNC      | C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | B, L, F |

A tabela contém 91 alcaloides das Amaryllidaceae que foram isolados e identificados entre 2015 e 2020 (anexo A1). Relativamente às abreviaturas observadas na coluna da atividade biológica pode ler-se: SNC – sistema nervoso central; hCAII – isoenzima carbónica humana II; Inf – anti-inflamatória; Ins – inseticida, Lar – larvicida, Mic – antimicrobiana, Oxi – antioxidante, Par – antiparasitária, Tum – antitumoral e nm – não mencionada. Relativamente às abreviaturas observadas na coluna da parte da planta de onde foram obtidos pode ler-se: L – folhas, B – bolbos, F – flores e R – rizomas.

### 2.3 Biossíntese

A biossíntese dos alcaloides das Amaryllidaceae caracteriza-se por uma sequência de reações bioquímicas, entre as quais oxidação, redução, hidroxilação, metilação e acoplamento fenólico (16). Encontram-se ainda em estudo novos alcaloides das Amaryllidaceae, contudo pensa-se que partilham a mesma via biossintética, designada por via norbeladina, em que a norbeladina (Figura 2) é o precursor dos alcaloides (16). Na Figura 4 encontra-se esquematizada a via biossintética para os principais tipos de alcaloides das Amaryllidaceae (22).

É de notar que é indispensável uma investigação mais detalhada da biossíntese dos alcaloides das Amaryllidaceae, com vista a uma melhor compreensão das etapas e das enzimas ainda desconhecidas (23). Só assim será possível observar progressos no futuro de maneira a serem aplicados em sistemas de cultura eficazes para produzir as moléculas pretendidas, neste caso os alcaloides das Amaryllidaceae (23).



**Figura 4.** Representação esquemática da via biosintética dos principais tipos de alcaloides das Amaryllidaceae. Adaptado de Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach. (Dewick, 2009) (22).

### 3 Produção de Alcaloides

A produção de alcaloides das Amaryllidaceae para utilização medicinal apresenta elevados custos, estando a ser estudada uma forma de produção em larga escala que seja economicamente viável (12).

Atualmente, têm sido cultivadas plantas das Amaryllidaceae em maior número para obter quantidades razoáveis de alcaloides, dado que estes são produzidos em concentrações muito reduzidas pelas plantas (12). Sabendo que muitos alcaloides existem somente em quantidades vestigiais e que os métodos de isolamento e purificação são ineficazes e insustentáveis ao nível ambiental, o processo de síntese química pode ajudar a aliviar os requisitos para a produção destes alcaloides, pelo que exhibe grande potencial para futuros estudos (12). Além dos processos de extração química serem aliciantes, é possível prosseguir para uma abordagem de produção biotecnológica que poderá ser tanto mais eficiente e mais prática, como acarretar custos mais reduzidos (12).

No que respeita à extração química dos alcaloides da família Amaryllidaceae, os métodos utilizados são os métodos-padrão encontrados na literatura (3,24). Estes incluem ou a percolação, ou a extração de Soxhlet, ou a maceração à temperatura ambiente dos bulbos frescos picados ou de outras partes da planta seca com 95% de etanol ou de metanol (3,24). Depois, filtra-se o extrato de etanol/ metanol e procede-se à sua concentração e à acidificação a pH 1,5-2,0 (3). De seguida, executa-se um processo de purificação que inclui a extração com diferentes solventes orgânicos, tais como éter dietílico, clorofórmio, diclorometano e acetato de etilo (3). Segue-se a adição de uma solução de amónia ou de carbonato de sódio a 10% até se verificar pH 9-10; posteriormente, procede-se à extração dos alcaloides da fase aquosa e daqui resulta a preparação de um extrato alcaloide concentrado (3). Seguidamente, este extrato é fracionado por cromatografia em coluna de sílica gel, por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e por cromatografia preparativa para se obterem os alcaloides das Amaryllidaceae na sua forma pura (3). Finalmente, recorre-se à espectroscopia de ressonância magnética nuclear 1D ou 2D e à espectrometria de massa com o objetivo de analisar a estrutura química dos compostos (24). Já Dymek e Mroczek usaram um método diferente do tradicional, o método de extração líquida pressurizada, que foi bem sucedido na obtenção de extratos de alcaloides (foram utilizados diferentes solventes) (24). Estes extratos de alcaloides foram depois purificados por extração de fase sólida, um método mais rápido (24). Desta forma, os alcaloides, tais como a galantamina e a licorina (Figura 2), foram eluídos com uma recuperação de 80 % a 100 % (24). Conclui-se que estes métodos permitiram não só obter resultados de alta precisão, mas também estudar

como é que os diferentes tipos de solventes influenciam a quantidade obtida de alcaloides (24). Outro método de extração química aplicado foi a purificação com várias combinações de adsorventes (24). Este foi efetuado de forma inovadora através de cromatografia líquida por vácuo com dois adsorventes em diferentes proporções embalados em polipropileno (24). Através deste método, foi possível otimizar o tempo de análise e avançar determinadas etapas analíticas, pelo que se tornou um processo mais prático para a identificação de alcaloides das Amaryllidaceae (24).

Do ponto de vista biotecnológico, uma alternativa à produção de alcaloides das Amaryllidaceae, estão a ser estudadas tecnologias de culturas *in vitro* que parecem ser interessantes para uma produção sustentável, em modo contínuo e economicamente mais favorável face à produção por extração química (23). O desenvolvimento biotecnológico para a produção de substâncias biologicamente ativas a partir de células e tecidos vegetais cultivados em sistemas *in vitro* é um processo complexo e de várias etapas (23). A investigação neste campo iniciou-se em 1963 com as descobertas de Fales ao nível de culturas de células, de tecidos e de órgãos vegetais como fontes relevantes de alcaloides das Amaryllidaceae (23). Atualmente, os investigadores focam-se, maioritariamente, no potencial dos sistemas *in vitro* com diferentes graus de diferenciação celular para a produção de alcaloides das Amaryllidaceae (23).

A galantamina (Figura 2) é, hoje em dia, o único alcaloide proveniente da família Amaryllidaceae que está aprovado na medicina e os esforços estão direcionados tanto para o aumento do rendimento de extração da galantamina (Figura 2) das plantas das Amaryllidaceae, como para a criação de sistemas de produção *in vitro* (23).

Relativamente à engenharia genética de plantas e microrganismos que é usada para produzir alcaloides das Amaryllidaceae, o trabalho científico é ainda escasso devido ao facto do conhecimento acerca da via metabólica dos alcaloides das Amaryllidaceae ser ainda relativamente desconhecido (5). Os genes que codificam as enzimas que participam na biossíntese e as enzimas conhecidas são muito poucos e ainda não foram totalmente caracterizados. Concluindo, há ainda um longo trabalho a realizar no campo da produção de alcaloides.

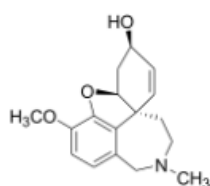
## 4 Atividade Biológica

Os alcaloides das Amaryllidaceae têm sido alvo de inúmeros estudos nos últimos anos com o objetivo de avaliar e validar as atividades biológicas que lhe têm sido atribuídas. Como se pode observar na Tabela 3, estes alcaloides demonstraram atividade biológica ao nível neurológico, anticancerígeno, antiparasitário, antifúngico, antiviral, antimicrobiano, antimalárico, anti-inflamatório, entre outros (12).

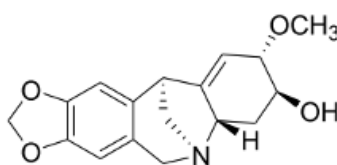
**Tabela 3.** Atividade biológica de diversos alcaloides das Amaryllidaceae. Adaptado de Hotchandani *et al.* (12).

| Atividade Biológica |   | Alcaloide das Amaryllidaceae                           | Tipo de Alcaloide |
|---------------------|---|--|-------------------|
| Neurológica         | Inibidor da acetilcolinesterase                   | Galantamina  | Galantamina       |
|                     | Ansiolítica/<br>antidepressiva/<br>anticonvulsiva | Montanina  | Montanina         |
| Anticancerígena     |   | Licorina   | Licorina          |
|                     |   | Hemantamina  | Hemantamina       |
|                     |   | Bulbispermina  | Crinina           |
|                     |   | Pseudolicorina   | Licorina          |
|                     |   | Hemantamina  | Hemantamina       |
|                     |   | Hemantadina  | Hemantamina       |
|                     |   | Vitatina   | Hemantamina       |
|                     |   | Narciclasina/ pancratistatina                          | Narciclasina      |
| Antibacteriana      |   | Tazetina/ pretazetina                                  | Tazetina          |
|                     |   | Ungeremina   | Licorina          |
|                     |   | Vitatina/ 11-hidroxitatina                             | Hemantamina       |
|                     |   | Amarbelisina   | Licorina          |
|                     |   | Pancracina   | Montanina         |
|                     |   | Clivatina/ nobilisina/ nobilistina A e B               | Homolicorina      |
| Antifúngica         |   | (+)-8-dimetilmaritidina                                | Crinina           |
|                     |   | Licorina (c)/ amarbelisina                             | Licorina          |
|                     |   | Vitatina (h)/ 11-hidroxitatina                         | Hemantamina       |
|                     |   | Hipeastrina  | Homolicorina      |
|                     |   | Pancracina   | Montanina         |
|                     |   | Clivatina/ clivimina/ nobilisina/<br>nobilistina A e B | Homolicorina      |
|                     | (+)-8-dimetilmaritidina                           | Crinina  |                   |

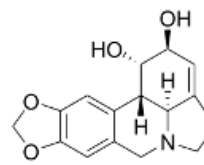
|                 |                   |                                       |              |
|-----------------|-------------------|---------------------------------------|--------------|
| Antiparasitária |                   | Hemantamina/ hemantidina              | Hemantamina  |
|                 |                   | Licorina                              | Licorina     |
| Antiviral       |                   | Licorina/ pseudolicorina              | Licorina     |
|                 |                   | Pancratistatina                       | Narciclasina |
| Diversas        | Anti-inflamatória | Licorina                              | Licorina     |
|                 |                   | Hemantidina                           | Hemantamina  |
|                 | Antioxidante      | Hemantamina                           | Hemantamina  |
|                 | Hipotensiva       | Homolicorina/ 8-O-dimetilhomolicorina | Homolicorina |
|                 | Analgésica        | Hemantidina                           | Hemantamina  |
| Licorina        |                   | Licorina                              |              |



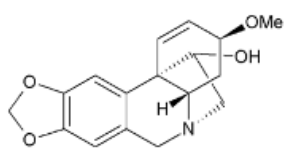
Galantamina



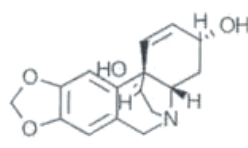
Montanina



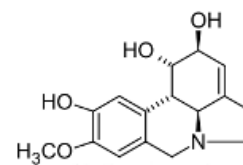
Licorina



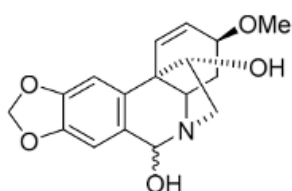
Hemantamina



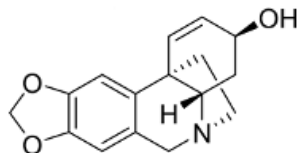
Bulbispermina



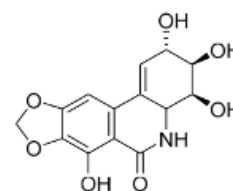
Pseudolicorina



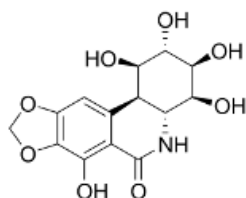
Hemantidina



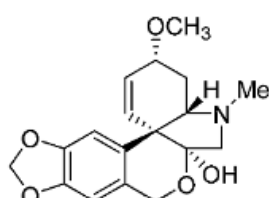
Vitatina



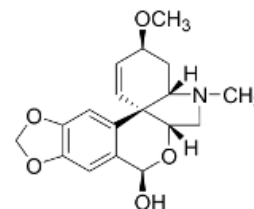
Narciclasina



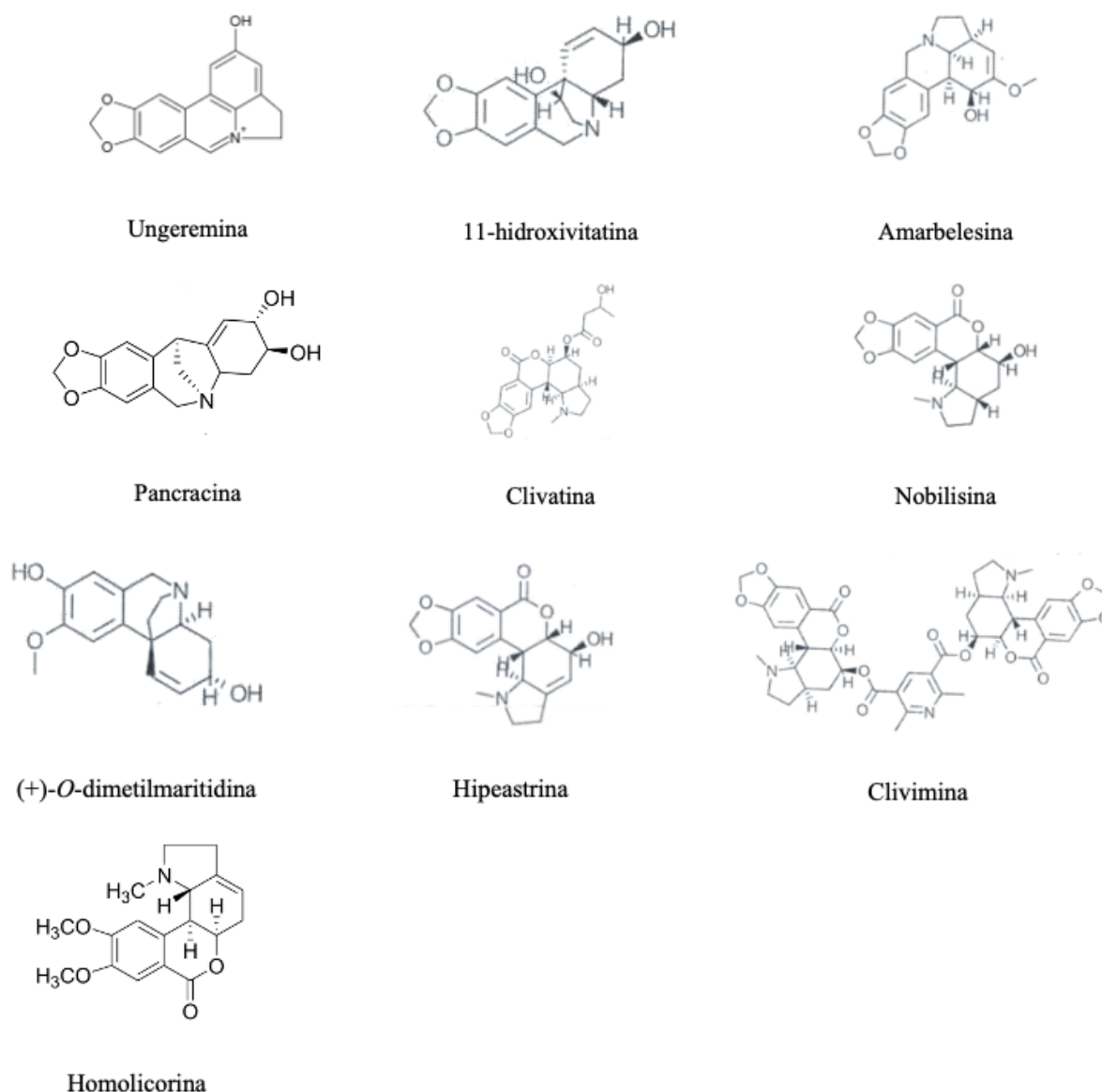
Pancratistatina



Tazetina



Pretazetina



**Figura 5.** Estruturas químicas dos alcaloides representados na Tabela 3 (12).

#### 4.1 Atividade Anticancerígena

A oncologia é uma área em constante investigação e desenvolvimento devido ao número crescente de casos de tumores que surgem ano após ano. Com o evoluir da investigação científica, aumentaram as opções de tratamento disponíveis no mercado, entre elas a quimioterapia, a radioterapia, a imunoterapia, a terapia hormonal e a cirurgia (25). Aumentou de igual forma o diagnóstico em fases mais precoces da doença, dada a preocupação gradualmente maior das populações (25). Consequentemente, é notável a recuperação bem sucedida em cada vez mais casos de cancro (25).

Desde sempre que as plantas têm tido especial importância na medicina enquanto fontes

para o desenvolvimento de medicamentos para todo o tipo de patologias (26). O seu uso pelos povos desde os tempos da antiguidade despertou curiosidade para a investigação científica com o objetivo de identificar efetivamente os compostos com atividade biológica (27). Conhece-se o potencial anticancerígeno da família Amaryllidaceae desde há alguns séculos, ou até mesmo milénios (26). Diversas espécies, tais como *Narcissus poeticus*, *Lycoris radiata*, *Hymenocallis littoralis*, *Amaryllis belladonna*, *Boophone disticha* e *Crinum delagoense* são usadas por povos indígenas de vários países para o tratamento de tumores (26).

A família de plantas Amaryllidaceae tem vindo a ganhar cada vez maior destaque na oncologia devido às propriedades citotóxicas promissoras dos seus alcaloides constituintes (28). Numa análise da atividade anticancerígena é de notar que, entre os alcaloides isolados, são vários os que apresentam diversas estruturas moleculares interessantes, bem como atividade biológica de relevância na área oncológica (25). Após a comercialização do alcaloide galantamina (Figura 5) no mercado para o tratamento da DA, está a verificar-se uma mudança no paradigma em direção ao possível potencial dos alcaloides das Amaryllidaceae do ponto de vista da oncologia (25). Perante isto, nas últimas duas décadas, os estudos no âmbito da atividade biológica dos alcaloides das Amaryllidaceae focaram-se essencialmente nas propriedades citotóxicas e na compreensão da base molecular do mecanismo de ação dos alcaloides (25,28). Entre os variados mecanismos de ação possíveis, o mais provável centra-se na capacidade dos alcaloides das Amaryllidaceae induzirem seletivamente apoptose celular nas células cancerígenas (método vital para determinados processos biológicos, tais como a manutenção do sistema imunológico ou a renovação celular) (28). Os principais alcaloides representantes das Amaryllidaceae na oncologia são: a licorina (Figura 5), a crinina (Figura 7) e as fenantridonas (a narciclasina e a pancratistatina, representadas na Figura 5). Estes têm apresentado propriedades antiproliferativas, citotóxicas e indutoras da apoptose significativas em várias linhas celulares cancerígenas *in vitro*, bem como mecanismos de supressão do crescimento tumoral em modelos *in vivo* (14,25,27). A atividade biológica dos alcaloides no geral, incluindo os alcaloides das Amaryllidaceae, pode ser avaliada através do valor da concentração necessária de alcaloide para inibir em 50% o processo biológico em estudo, mais conhecido por IC<sub>50</sub>.

#### 4.1.1 Alcaloides do Tipo Licorina

O primeiro alcaloide que foi conhecido com efeito citotóxico foi a licorina (Figura 5), isolada em 1877 a partir dos bolbos do género *Lycoris* (29). É o alcaloide mais abundantemente

encontrado na maioria dos géneros da família Amaryllidaceae e que tem sido muito investigado em variados modelos pré-clínicos de tumores em humanos quer *in vitro*, quer *in vivo* (16,27,29). Até ao momento, foram avaliados cerca de 150 análogos naturais e semissintéticos de licorina quanto aos efeitos citotóxicos em cerca de 100 linhas celulares cancerígenas diferentes (28). A licorina encontra-se sob investigação para uma variedade de aplicações terapêuticas, em particular como agente anticancerígeno com atividade promissora contra tumores com prognóstico muito reservado (16). É considerada um agente antiproliferativo contra células cancerígenas multirresistentes e resistentes à apoptose com citotoxicidade seletiva em células tumorais, por vias mitocondriais e induzindo apoptose (29). É um potente inibidor do ciclo celular durante a interfase, tal como tem sido demonstrado em ensaios *in vitro* (12). É de realçar ainda que este alcaloide é considerado uma potente substância anticancerígena, tendo sempre em conta os efeitos adversos mínimos exibidos nas células normais (28).

A licorina demonstrou atividade potente contra a leucemia promielocítica aguda, mais especificamente contra a linha celular humana HL-60 ( $IC_{50} = 0,6 \mu M$ ) (Tabela 4) (4,13,26). A licorina atua ao nível da supressão do crescimento celular e da redução da sobrevivência celular, interrompendo o ciclo celular na fase G2/M e induzindo a apoptose das células tumorais desta forma de leucemia (4,13,26). Este alcaloide demonstrou também interromper o ciclo celular da linha celular K562 na leucemia mieloide crónica na fase G0/G1 via inibição da atividade das histonas deacetilases (Tabela 4) (13). Relativamente ao papel que desempenha no mieloma múltiplo, a licorina inibiu o crescimento das células tumorais KM3 e induziu a apoptose celular ( $IC_{50} = 1,25 \mu M$ ) (Tabela 4) (4,27). Pensa-se também que este alcaloide suprime a formação de células C8161 do melanoma metastático (29). Outro estudo *in vitro* revelou que este composto inibiu a proliferação, a migração, a invasão e a sobrevivência de diversas linhas celulares de carcinoma da próstata, tais como PC-3M, DU145, LNCaP e 22RV1 ( $5 \leq IC_{50} \leq 10 \mu M$ ) (Tabela 4) (13). A licorina apresentou também citotoxicidade contra células de carcinoma colorretal humano (HCT-116) ( $IC_{50} = 3,1 \mu M$ ), células de leucemia promielocítica humana (Hela) ( $IC_{50} = 9,3 \mu M$ ) e células de carcinoma cervical (HL-60) ( $IC_{50} = 8,2 \mu M$ ) (Tabela 4), apresentando no entanto valores de  $IC_{50}$  mais elevados para estas linhas celulares (30). Num estudo efetuado com os bolbos de *Pancreatium trianthum* (género com ampla distribuição em África), a licorina mostrou atividade citotóxica em células Huh7 de hepatocarcinoma ( $IC_{50} = 0,45 \mu M$ ) e em células THP-1 de leucemia monocítica aguda ( $IC_{50} = 0,23 \mu M$ ) (Tabela 4) (31). Foram também analisados extratos de alcaloides dos bolbos e das folhas de *Phycella cyrtanthoides* (espécie endémica chilena) e verificou-se que a licorina apresentava efeitos antiproliferativos

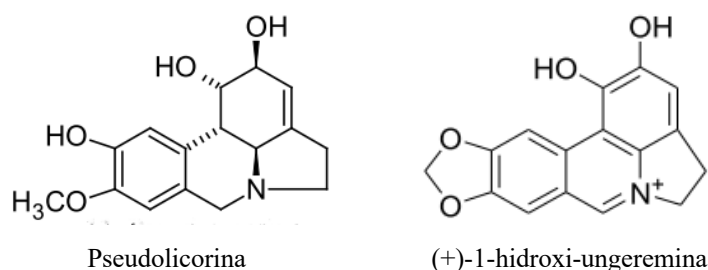
significativos contra as células tumorais do carcinoma do ovário (A2780) ( $IC_{50} = 2,8 \mu M$ ) e da leucemia mieloide aguda (MV4-11) ( $IC_{50} = 3,4 \mu M$ ) (Tabela 4) (32,33).

A pseudolicorina (Figura 6), um derivado da licorina, é um alcaloide que apresenta propriedades citotóxicas que está a ser investigado em células cancerígenas metastáticas resistentes a variados fármacos anticancerígenos disponíveis atualmente (12). Foi demonstrado que ao combinar a pseudolicorina (Figura 6) com a mercaptopurina ou a ciclofosfamida (fármacos atualmente utilizados em oncologia), a eficácia em camundongos com leucemia de Rauscher foi aumentada face à administração isolada de qualquer fármaco citotóxico (13).

A (+)-1-hidroxi-ungeremina (Figura 6) é um novo alcaloide das Amaryllidaceae do tipo licorina que tem sido avaliado quanto ao seu potencial citotóxico contra linhas celulares tumorais, tais como meningioma (BEN-MEN-1), astrocitoma (CCF-STTG1) ( $IC_{50} = 10,3 \mu M$ ), glioma (CHG-5) ( $IC_{50} = 10,2 \mu M$ ), glioma (SHG-44) ( $IC_{50} = 9,4 \mu M$ ), leucemia mieloide humana (HL-60) ( $IC_{50} = 10,8 \mu M$ ), carcinoma hepatocelular (SMMC-7721) ( $IC_{50} = 10,5 \mu M$ ) e carcinoma do cólon (W480) ( $IC_{50} = 11,6 \mu M$ ) (Tabela 4) (13,16). Até agora, exibiu citotoxicidade considerável contra as linhas celulares testadas, exceto para BEN-MEN (16).

**Tabela 4.** Alcaloides do tipo licorina e as linhas celulares onde atuam.

| Tipo     | Alcaloide               | Linha Celular                                       | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
|----------|-------------------------|---|-----------------------|
| Licorina | Licorina                | Leucemia promielocítica aguda (HL-60)               | 0,6                   |
|          |                         | Mieloma múltiplo (KM3)                              | 1,25                  |
|          |                         | Leucemia mieloide crónica (K562)                    | ----                  |
|          |                         | Carcinoma da próstata (PC-3M, DU145, LNCaP e 22RV1) | entre 5 e 10          |
|          |                         | Carcinoma colorretal (HCT-116)                      | 3,1                   |
|          |                         | Leucemia promielocítica humana (Hela)               | 9,3                   |
|          |                         | Carcinoma cervical (HL-60)                          | 8,2                   |
|          |                         | Hepatocarcinoma (Huh7)                              | 0,45                  |
|          |                         | Leucemia monocítica aguda (THP-1)                   | 0,23                  |
|          |                         | Carcinoma do ovário (A2780)                         | 2,8                   |
|          |                         | Leucemia mieloide aguda (MV4-11)                    | 3,4                   |
|          | (+)1-hidroxi-ungeremina | Astrocitoma (CCF-STTG1)                             | 10,3                  |
|          |                         | Glioma (CHG-5)                                      | 10,2                  |
|          |                         | Glioma (SHG-44)                                     | 9,4                   |
|          |                         | Leucemia mieloide humana (HL-60)                    | 10,8                  |
|          |                         | Carcinoma hepatocelular (SMMC-7721)                 | 10,5                  |
|          |                         | Carcinoma do cólon (W480)                           | 11,6                  |



**Figura 6.** Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae derivados do tipo licorina (16,27).

#### 4.1.2 Alcaloides do Tipo Crinina

Os alcaloides do tipo crinina e os seus derivados, a hemantamina, a hemantidina e a vitatina (Figura 5 e Figura 7), apresentaram propriedades anticancerígenas promissoras (12,27). A hemantamina (Figura 5) mostrou ser indutora da apoptose e uma potente inibidora do crescimento de células tumorais, bem como revelou citotoxicidade contra diferentes linhas celulares cancerígenas (13). Este alcaloide foi considerado muito ativo contra células de fibrossarcoma HT-1080 ( $IC_{50} = 0,3 \mu M$ ) (Tabela 5) (27). Noutro estudo efetuado, foi revelado que possuía um forte efeito inibidor do crescimento de células L5178 multirresistentes de linfoma no camundongo (12,13).

A hemantidina (Figura 7) apresentou também propriedades citotóxicas promissoras contra variadas células cancerígenas: carcinoma do pulmão (A549) ( $IC_{50} = 4 \mu M$ ), carcinoma espinocelular esofágico (OE21) ( $IC_{50} = 3,7 \mu M$ ), glioma (Hs683) ( $IC_{50} = 4,3 \mu M$ ) e melanoma (SKMEL-28) ( $IC_{50} = 4,2 \mu M$ ) (Tabela 5) (13,29). Revelou citotoxicidade contra a linha celular L5178 multirresistente de linfoma em camundongos, ou seja, mostrou um efeito inibitório do crescimento celular destas células malignas (12,13).

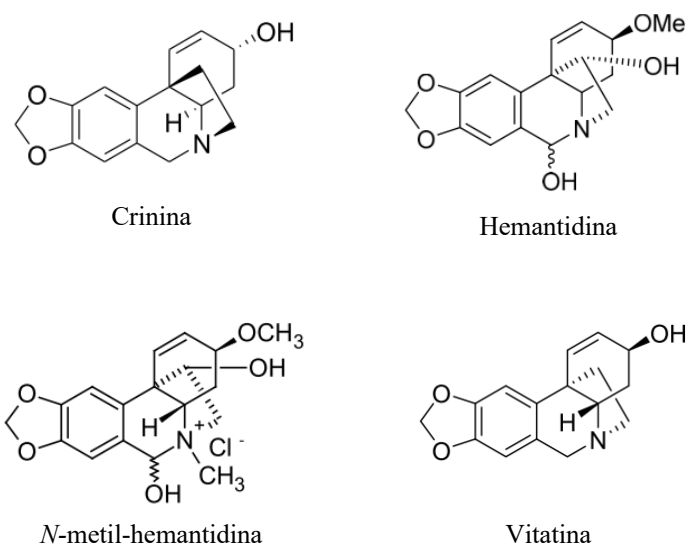
Recentemente, o novo análogo em estudo, *N*-metil-hemantidina (Figura 7), demonstrou diminuir a viabilidade celular de múltiplas linhas celulares de carcinoma do pâncreas (linhas AsPC-1, BxPC-3 e Mia PaCa-2) (Tabela 5), exibindo maior potencial citotóxico em relação aos fármacos gencitabina e 5-fluorouracilo, quando utilizados individualmente (13). Este alcaloide interrompe o ciclo celular na fase G2/M, induz apoptose celular, inibe o metabolismo da glicose e reprime a migração celular nas células do carcinoma acima referido (13).

A vitatina (Figura 7), outro derivado deste tipo, mostrou citotoxicidade contra o adenocarcinoma do cólon (HT29) e o carcinoma das células renais (RXF393) (Tabela 5) (12).

Embora a evidência de atividade antitumoral esteja a aumentar no alcaloide do tipo crinina, os mecanismos de ação ao nível celular não são ainda totalmente compreendidos (12).

**Tabela 5.** Alcaloides do tipo crinina e as linhas celulares onde atuam.

| Tipo                                  | Alcaloide                   | Linha Celular                                       | IC <sub>50</sub> (μM) |
|---------------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------|
| Crinina                               | Hemantamina                 | Fibrossarcoma (HT-1080)                             | 0,3                   |
|                                       | Hemantidina                 | Carcinoma do pulmão (A549)                          | 4                     |
|                                       |                             | Carcinoma espinocelular esofágico (OE21)            | 3,7                   |
|                                       |                             | Glioma (Hs683)                                      | 4,3                   |
|                                       |                             | Melanoma (SKMEL-28)                                 | 4,2                   |
|                                       | <i>N</i> -metil-hemantidina | Carcinoma do pâncreas (AsPC-1, BxPC-3 e Mia PaCa-2) | ----                  |
|                                       | Vitatina                    | Adenocarcinoma do cólon (HT29)                      | ----                  |
| Carcinoma das células renais (RXF393) |                             | ----  |                       |



**Figura 7.** Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae derivados do tipo crinina (13,14,27).

#### 4.1.3 Alcaloides do Tipo Narciclasina

A narciclasina e a pancratistatina (Figura 5) são dois alcaloides pertencentes ao grupo das fenantridonas, alcaloides poli-hidroxiados das Amaryllidaceae com grande destaque no campo da oncologia (34). O alcaloide narciclasina (Figura 5) foi isolado pela primeira vez por Ceriotti, em 1967, a partir de bolbos do género *Narcissus* (13,27). Após 10 anos da sua descoberta,

detetou-se a primeira evidência de atividade anticancerígena, revelando que a narciclasina provocava inibição da síntese de proteínas ribossômicas eucarióticas em reticulócitos de coelho (13). Esta inibe o crescimento das células cancerígenas através do bloqueio da biossíntese proteica, mostrando uma potente atividade inibitória da mitose no ciclo celular (15). A sua principal característica é a capacidade de induzir apoptose celular em células cancerígenas e deixar as células normais praticamente intactas (13,26). No início da década de 1990, relatou-se a atividade citotóxica da narciclasina contra uma variedade de células cancerígenas após a testagem desta contra 60 linhas celulares tumorais humanas (13,15).

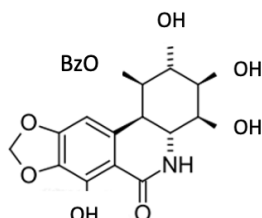
A narciclasina mostrou atividade potente contra o glioblastoma multiforme humano, um tipo de tumor cerebral primário de alta malignidade que se caracteriza por ser invasivo e agressivo para os tecidos cerebrais e que apresenta resistência às terapias convencionais promotoras da apoptose (12). Assim sendo, a narciclasina interrompeu o crescimento de glioblastomas através do bloqueio da proliferação e da migração de células de glioblastoma *in vitro* sem desencadeamento de morte celular apoptótica (12,15). Observou-se a diminuição da taxa de mitose graças à narciclasina e a modificação dos níveis de migração das células do glioblastoma (13). A narciclasina foi também estudada *in vivo* em modelos de camundongos onde se descobriu que foi capaz de agir contra o glioblastoma e aumentar significativamente a sobrevivência dos camundongos portadores da doença (15). Além disto, este alcaloide inibiu o crescimento de células HeLa de carcinoma do colo do útero ( $IC_{50} = 0,07 \mu M$ ) em ensaios *in vitro* (Tabela 6) (15). Verificou-se também a indução da apoptose nas linhas celulares PC-3 de cancro da próstata e MDA-MB-231 e MCF-7 de cancro da mama (Tabela 6) (13). Deste modo, este alcaloide é considerado um candidato promissor para a terapia anticancerígena devido aos efeitos citotóxicos mediados pela apoptose em células cancerígenas humanas e à sua alta seletividade para não afetar células normais, todavia o progresso na medicina não tem sido o pretendido devido à sua baixa solubilidade aquosa (inferior a 100 mg/mL), provavelmente o único obstáculo que apresenta (12,13,18).

A pancratistatina (Figura 5), alcaloide derivado do tipo narciclasina e isolado pela primeira vez da espécie *Hymenocallis littoralis* em 1984, demonstrou atividade antitumoral em baixas concentrações contra variadas linhas celulares cancerígenas através do mecanismo de apoptose (12,13). Verificou-se atividade anticancerígena em células SHSY-5Y de neuroblastoma humano e indução da apoptose celular em células LNCaP de carcinoma da próstata ( $IC_{50} = 0,1 \mu M$ ), em células DU145 de carcinoma da próstata refratário ( $IC_{50} = 0,1 \mu M$ ) e em células MCF-7 de adenocarcinoma da mama ( $IC_{50} = 0,1 \mu M$ ) (Tabela 6) (13,35). Este

alcaloide induziu também apoptose contra a linha celular NT2 de carcinoma da pele (Tabela 6) (13). Foi identificada ainda a atividade citotóxica do análogo 1-*O*-benzoilpancratistatina (Figura 8), derivado semissintético da pancratistatina, na linha celular NCI-H460 de cancro do pulmão humano ( $IC_{50} = 0,00023 \mu M$ ) (Tabela 6) (27).

**Tabela 6.** Alcaloides do tipo narciclasina e as linhas celulares onde atuam.

| Tipo         | Alcaloide                           | Linha Celular                            | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
|--------------|-------------------------------------|--|-----------------------|
| Narciclasina | Narciclasina                        | Carcinoma do colo do útero (HeLa)        | 0,07                  |
|              |                                     | Cancro da próstata (PC-3)                | ----                  |
|              |                                     | Cancro da mama (MDA-MB-231 e MCF-7)      | ----                  |
|              | Pancratistatina                     | Neuroblastoma humano (SHSY-5Y)           | ----                  |
|              |                                     | Carcinoma da próstata (LNCaP)            | 0,1                   |
|              |                                     | Carcinoma da próstata refratário (DU145) | 0,1                   |
|              |                                     | Adenocarcinoma da mama (MCF-7)           | 0,1                   |
|              |                                     | Carcinoma da pele (NT2)                  | ----                  |
|              | 1- <i>O</i> -benzoilpancratistatina | Cancro do pulmão (NCI-H460)              | 0,00023               |



**Figura 8.** Estrutura química do alcaloide 1-*O*-benzoilpancratistatina, derivado da pancratistatina (27).

#### 4.1.4 Alcaloides do Tipo Tazetina

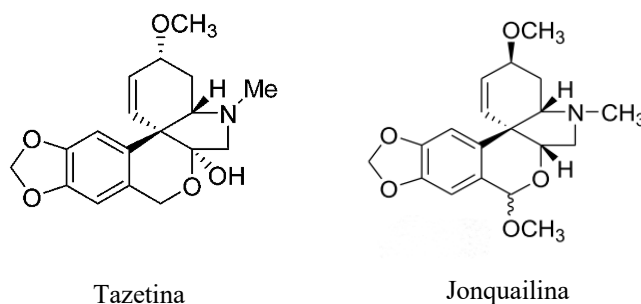
O alcaloide tazetina (Figura 9) exibiu citotoxicidade relevante contra certas linhas celulares tumorais, mais especificamente em diversos tipos de leucemias e de carcinomas (12). Os alcaloides deste tipo têm tido menos atenção por parte das equipas de investigação, visto que os cientistas têm dedicado mais tempo a grupos mais potentes, nomeadamente aos alcaloides do tipo licorina (Figura 5), crinina (Figura 7) e às fenantridonas, no entanto o seu potencial citotóxico não é de forma alguma desprezável face aos restantes (9).

A pretazetina (Figura 5), um precursor da tazetina (Figura 9), tem revelado interessantes propriedades anticancerígenas (13). Demonstrou-se em ensaios *in vitro* que a pretazetina inibiu o crescimento celular de células HeLa e que foi eficaz contra a leucemia de Rauscher avançada, o carcinoma de Ehrlich, a leucemia linfoblástica (AKR) e o carcinoma do pulmão de Lewis (13).

A jonquailina (Figura 9), um derivado do tipo tazetina, revelou atividade antiproliferativa significativa contra células de gioblastoma (U87, U373 e Hs683) ( $IC_{50} = 28 \mu\text{M}$ ;  $1 \mu\text{M}$ ;  $51 \mu\text{M}$ , respetivamente), de melanoma (SKMEL-28) ( $IC_{50} = 11 \mu\text{M}$ ), de sarcoma do útero (MES-SA) ( $IC_{50} = 25 \mu\text{M}$ ) e de carcinoma pulmonar (A549, H1993 e H2073) ( $IC_{50} = 5 \mu\text{M}$ ;  $17 \mu\text{M}$ ;  $85 \mu\text{M}$ , respetivamente) (Tabela 7) (16). Além disso, revelou ainda um efeito sinérgico, em combinação com o fármaco paclitaxel, contra a linha celular H1993 ( $IC_{50} = 0,003 \mu\text{M}$ ) e a linha celular H2073 ( $IC_{50} = 0,39 \mu\text{M}$ ), ambas resistentes aos fármacos tradicionais utilizados no carcinoma pulmonar resistente (Tabela 7) (16,36).

**Tabela 7.** Alcaloides do tipo tazetina e as linhas celulares onde atuam.

| Tipo                                   | Alcaloide   | Linha Celular                          | $IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) |
|--|-------------|--|-----------------------------|
| Tazetina                               | Pretazetina | Carcinoma do colo do útero (HeLa)      | ----                        |
|  |             | Leucemia de Rauscher avançada          | ----                        |
|  |             | Carcinoma de Ehrlich                   | ----                        |
|  |             | Leucemia linfoblástica (AKR)           | ----                        |
|  |             | Carcinoma do pulmão de Lewis           | ----                        |
|  | Jonquailina | Gioblastoma (U87)                      | 28                          |
|  |             | Gioblastoma (U373)                     | 1                           |
|  |             | Gioblastoma (Hs683)                    | 51                          |
|  |             | Melanoma (SKMEL-28)                    | 11                          |
|  |             | Sarcoma do útero (MES-SA)              | 25                          |
|  |             | Carcinoma do pulmão (A549)             | 5                           |
|  |             | Carcinoma do pulmão (H1993)            | 17                          |
|  |             | Carcinoma do pulmão (H2073)            | 85                          |
|  |             | Carcinoma do pulmão resistente (H1993) | 0,003                       |
| Carcinoma do pulmão resistente (H2073) | 0,39        |  |                             |



**Figura 9.** Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae derivados do tipo tazetina (16,29).

#### 4.1.5 Alcaloides do Tipo Montanina

A atividade biológica dos alcaloides das Amaryllidaceae do tipo montanina (considerados alcaloides das Amaryllidaceae raros na natureza) (Figura 5) tem sido atualmente estudada intensivamente, visto que se tem vindo a descobrir um potente efeito inibidor de crescimento de diversas linhas celulares cancerígenas (14,17). Além da atividade anticancerígena, os alcaloides das Amaryllidaceae deste tipo demonstraram atividades ansiolítica, antidepressiva e anticonvulsiva e também características imunomoduladoras (14). A primeira evidência enquanto potenciais anticancerígenos foi em 2008, aquando do isolamento a partir de bolbos da espécie *Hippeastrum vittatum* (14).

A montanina (Figura 5) foi capaz de inibir o crescimento da linha celular MOLT-4 de leucemia humana ( $IC_{50} = 1,26 \mu M$ ) (Tabela 8) (14). Um estudo recente de Masi *et al* revelou um potente efeito antiproliferativo deste alcaloide e capacidade de indução de apoptose num painel de seis linhas celulares cancerígenas: carcinoma da mama humano - MCF-7 ( $IC_{50} = 4,4 \mu M$ ); glândula mamária - Hs578T ( $IC_{50} = 3,6 \mu M$ ); adenocarcinoma - MDA-MB-231 ( $IC_{50} = 3,4 \mu M$ ); carcinoma do cólon - HCT-15 ( $IC_{50} = 6,8 \mu M$ ); carcinoma pulmonar - A549 ( $IC_{50} = 1,9 \mu M$ ) e melanoma humano - SK-MEL-28 ( $IC_{50} = 23,2 \mu M$ ) (Tabela 8) (14). Já a coccinina (Figura 10), um derivado do tipo montanina, foi avaliada no mesmo estudo quanto ao seu efeito anticancerígeno (14). Concluiu-se que a sua citotoxicidade em geral era inferior à da montanina (Figura 10) (14).

A pancracina (Figura 10), outro derivado deste tipo, foi isolada das espécies *Pancreaticum maritimum*, *Narcissus poeticus* e *Rhodophiala bifida* (17). Este alcaloide demonstrou efeito inibidor do crescimento de tumores sólidos humanos derivados de tecido do ovário (A2780) ( $IC_{50} = 2,6 \mu M$ ), do pulmão (SW1573) ( $IC_{50} = 4,3 \mu M$ ), da mama (T-47D) ( $IC_{50} = 6,5 \mu M$ ) e

do cólon (WiDr) ( $IC_{50} = 9,1 \mu M$ ) (Tabela 8) (14). Foi também descoberto o seu potencial de induzir a apoptose em células MOLT-4 de leucemia linfoblástica aguda ( $IC_{50} = 2,71 \mu M$ ) e de inibição da proliferação de células A549 ( $IC_{50} = 2,29 \mu M$ ) de adenocarcinoma de pulmão de células não pequenas com mau prognóstico e com alta resistência à quimioterapia com fármacos citotóxicos padrão (Tabela 8) (17).

A mantina (Figura 10), também pertencente ao tipo montanina, foi capaz de ultrapassar a resistência à apoptose celular (ponto muito positivo), demonstrando atividade antiproliferativa importante (14,17).

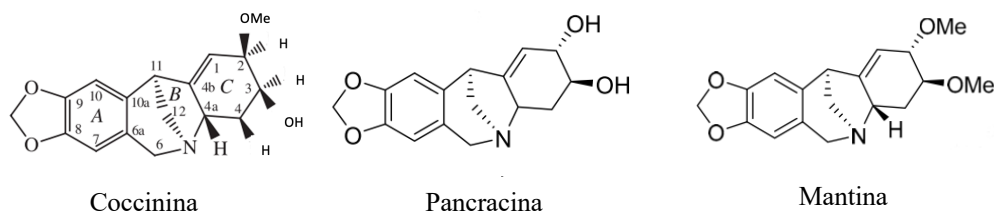
Sabe-se até aos dias de hoje que a montanina, o alcaloide principal representante dos alcaloides das Amaryllidaceae do tipo montanina, é o mais eficaz na inibição do crescimento de células cancerígenas neste grupo (14). Não obstante, não se pode afirmar isto com total certeza, dado que somente alguns dos alcaloides das Amaryllidaceae do tipo montanina foram estudados face à sua citotoxicidade até ao momento, portanto é importante uma investigação mais aprofundada neste âmbito (14). Além disso, o mecanismo de ação *in vitro* da pancracina (Figura 10) é desconhecido por enquanto, o que dificulta o estudo dos alcaloides das Amaryllidaceae do tipo montanina (17).

Em conclusão, os alcaloides das Amaryllidaceae do tipo montanina são agentes promissores para a terapêutica oncológica, nomeadamente a pancracina, que através do seu forte efeito inibitório na proliferação e na viabilidade das células cancerígenas, poderá ser um dos potenciais suportes na terapêutica oncológica (14,17).

**Tabela 8.** Alcaloides do tipo montanina e as linhas celulares onde atuam.

| Tipo      | Alcaloide  | Linha Celular                | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
|-----------|------------|------------------------------|-----------------------|
| Montanina | Montanina  | Leucemia (MOLT-4)            | 1,26                  |
|           |            | Carcinoma da mama (MCF-7)    | 4,4                   |
|           |            | Carcinoma da mama (Hs578T)   | 3,6                   |
|           |            | Adenocarcinoma (MDA-MB-231)  | 3,4                   |
|           |            | Carcinoma do cólon (HCT-15)  | 6,8                   |
|           |            | Carcinoma do pulmão (A549)   | 1,9                   |
|           |            | Melanoma (SK-MEL-28)         | 23,2                  |
|           | Pancracina | Carcinoma do ovário (A2780)  | 2,6                   |
|           |            | Carcinoma do pulmão (SW1573) | 4,3                   |
|           |            | Carcinoma da mama (T-47D)    | 6,5                   |

|  |  |   |      |
|--|--|---|------|
|  |  | Carcinoma do cólon (WiDr)                               | 9,1  |
|  |  | Leucemia linfoblástica aguda (MOLT-4)                   | 2,71 |
|  |  | Adenocarcinoma do pulmão de células não pequenas (A549) | 2,29 |



**Figura 10.** Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae derivados do tipo montanina (14).

## 4.2 Atividade Anticolinesterásica

A atividade anticolinesterásica das Amaryllidaceae, além da atividade anticancerígena, tem sido provavelmente a mais estudada desta família de plantas ao longo dos últimos anos. Isto deve-se à descoberta e ao isolamento do alcaloide galantamina (Figura 5) a partir de *Galanthus nivalis L.*, por volta de 1940, o qual apresentou potencial terapêutico na DA (12,13). Em Portugal, encontra-se comercializado pela Janssen Farmacêutica desde há alguns anos com o nome comercial Reminyl® (12).

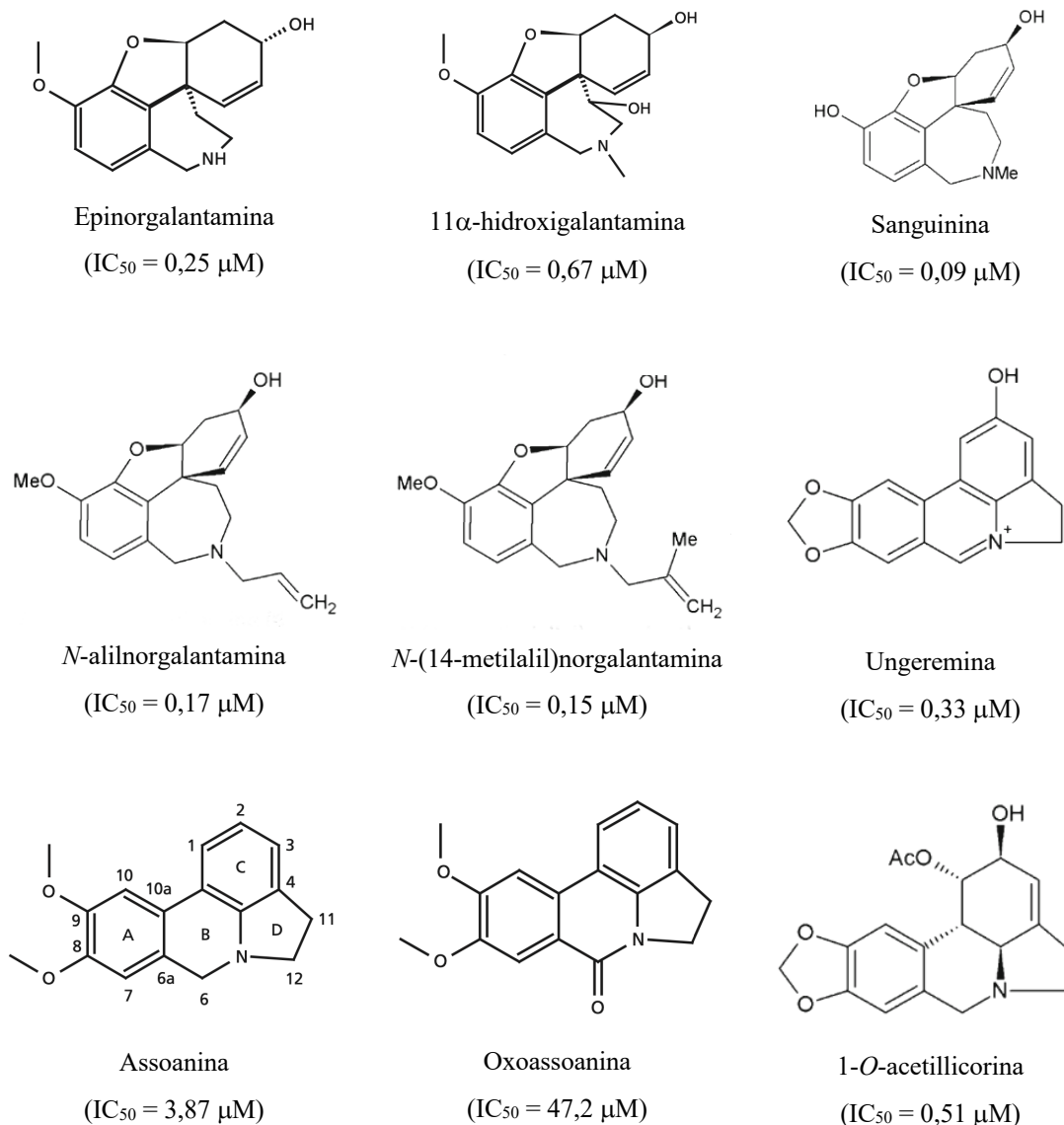
A galantamina atravessa a barreira hematoencefálica, uma característica essencial para tratar patologias do foro neurológico e que falta frequentemente em muitos fármacos (12). Após ser administrada ao doente com DA, provoca aumento dos níveis de acetilcolina, ajudando a compensar a sensibilidade reduzida ao neurotransmissor em causa (a acetilcolina reduzida é uma característica da DA, daí ser necessário compensar os seus valores) (12). Este alcaloide é um inibidor competitivo, reversível e seletivo de ação prolongada da enzima acetilcolinesterase e um modulador alostérico dos recetores neuronais nicotínicos pré e pós-sinápticos, isto é, verifica-se um aumento de resposta dos recetores nicotínicos à acetilcolina e, conseqüentemente, um aumento da libertação desta, estimulando diretamente a função neuronal (4,8,12,13). A acetilcolinesterase (enzima que se localiza nas junções neuromusculares, nas sinapses colinérgicas do sistema nervoso central (SNC)) catalisa a hidrólise e a inativação do neurotransmissor acetilcolina em acetato e em colina de forma a permitir que os neurónios colinérgicos retornem ao estado de repouso (16). A butirilcolinesterase (BChE) é outra enzima, produzida no fígado, cuja sua atividade é maior numa fase tardia da DA e que pode também

hidrolisar a acetilcolina, pelo que é expressa em neurónios do SNC (16,30). Assim sendo, é uma enzima útil na avaliação da patologia, visto que mede o nível de desregulação desta no cérebro dos doentes (os níveis estão aumentados na DA) (16,32). Na DA, a acetilcolinesterase é extremamente ativa e os níveis reduzidos de acetilcolina no cérebro conduzem à consequente neurotransmissão enfraquecida (16). Por conseguinte, o sistema colinérgico não funciona corretamente, portanto os doentes podem fazer terapêutica com inibidores reversíveis da acetilcolinesterase, como é o caso do alcaloide galantamina, que vão melhorar o défice colinérgico em fases iniciais da doença, restaurar os níveis de acetilcolina na membrana neuronal pós-sináptica, reduzir a progressão da DA e melhorar o declínio da função cognitiva (16,32).

Além da galantamina, têm sido estudados outros alcaloides do grupo, como é o caso da epinorgalantamina (Figura 11) e da 11 $\alpha$ -hidroxigalantamina (Figura 11), que exibiram uma atividade inibitória apreciável; da sanguinina (Figura 11), que demonstrou atividade dez vezes mais potente (a sua atividade não é inesperada devido à sua semelhança estrutural com a galantamina, todavia é considerado o alcaloide das Amaryllidaceae mais potente a este nível) e da *N*-alilnorgalantamina (Figura 11) e da *N*-(14-metilalil)norgalantamina (Figura 11), que apresentaram resultados muito semelhantes aos da sanguinina (Figura 11) (4,6,37). Contam-se cerca de 224 alcaloides das Amaryllidaceae que já foram testados e analisados *in vitro* relativamente à sua capacidade de inibição da acetilcolinesterase (6). Posto isto, é de notar que vários estudos se têm preocupado em encontrar novas fontes de alcaloides bioativos de plantas das Amaryllidaceae com potencial inibitório da colinesterase (4,32). No início do século XXI, considerava-se que a atividade anti-acetilcolinesterase dos alcaloides das Amaryllidaceae estava associada essencialmente aos tipos estruturais galantamina e licorina todavia, na última década, novos tipos de alcaloides das Amaryllidaceae têm sido identificados como potenciais inibidores da acetilcolinesterase (8).

A galantamina encontra-se em investigação enquanto fármaco para outras desordens neurológicas além da DA, dado que tem exibido efeitos neuroprotetores demonstrados em tecidos cerebrais sujeitos ao stress oxidativo e à privação de oxigénio e glucose em modelos *in vitro* e *in vivo* (12). O efeito neuroprotetor da galantamina foi também demonstrado em modelos *in vivo* aquando de um episódio de redução do fluxo sanguíneo cerebral, auxiliando na recuperação da memória (12). Desta forma, conclui-se que o alcaloide em questão poderá apresentar potencial terapêutico na prevenção da morte neuronal após um acidente vascular cerebral, bem como em casos de demência vascular resultante de doença vascular (12). Determinados estudos sugerem ainda que a galantamina ao estimular os recetores nicotínicos

protege contra a apoptose induzida pela toxicidade da  $\beta$ -amiloide (4). Assim, o alcaloide em causa revela-se um candidato promissor para o tratamento da esquizofrenia, da síndrome de paralisia e de outras formas de demência (4).



**Figura 11.** Estrutura química de alcaloides das Amaryllidaceae com efeito neurológico (6,37).

A licorina (Figura 5) e os seus derivados têm sido também alvos de investigação graças à atividade anti-acetilcolinesterase que apresentam (29). O derivado ungeremina (Figura 11) mostrou atividade inibitória cerca de 6 a 10 vezes mais potente face à galantamina (29). Mais dois derivados de licorina, a assoanina (Figura 11) e a oxoassoanina (Figura 11), demonstraram também alguma atividade inibitória contra a acetilcolinesterase, embora com valores mais

reduzidos (4,29,37). 1-*O*-acetilicorina (Figura 11) exibiu também atividade inibitória significativa anti-acetilcolinesterase (esta pode explicar-se graças à presença dos substituintes acetoxi e hidroxilo ligados a C-1 e C-2) (4,6,37). Após diversos estudos das várias subclasses de alcaloides das Amaryllidaceae, os alcaloides do tipo licorina parecem ser possivelmente os mais ativos enquanto inibidores da colinesterase, pois exibiram efeitos inibitórios duas vezes mais potentes face à galantamina (29,37). Já os alcaloides das Amaryllidaceae dos tipos crinina (Figura 7) exibiram alguma atividade inibitória, porém fraca (29). A montanina (Figura 5) foi outro alcaloide isolado que apresentou efeitos interessantes ao nível neuronal, pois parece apresentar atividades ansiolítica, antidepressiva e anticonvulsiva (12).

Concluindo, os fármacos existentes para o tratamento da DA são eficazes a retardar a progressão das formas leves a moderadas da patologia, porém apresentam efeitos secundários consideráveis (30). É impreterível a investigação e a dedicação à descoberta de novos inibidores da colinesterase eficazes e seletivos com o mínimo possível de efeitos adversos (30).

## 5 Conclusões

A família das Amaryllidaceae inclui plantas com grande interesse ao nível da floricultura e na área farmacêutica que têm demonstrado atividade numa variedade muito abrangente de patologias. A procura por novos fármacos é cada vez mais uma preocupação dos investigadores, especialmente no campo da oncologia e das doenças neurodegenerativas. É notável esta necessidade de novas descobertas, pois continuamos com imensas interrogações em patologias infelizmente cada vez mais presentes. Estamos a caminhar no sentido de descobrir novos medicamentos que atuem na causa das patologias e não apenas na melhoria dos sintomas ou no retardamento da evolução de doenças crónicas e degenerativas.

O cancro é uma doença crónica responsável por milhões de mortes todos os anos ao nível mundial com tendência a registar números crescentes. O tratamento inclui essencialmente quimioterapia, radioterapia e, mais recentemente, imunoterapia, meios imprescindíveis para aumentar a sobrevivência dos doentes oncológicos. Estas formas de tratamento apresentam problemas de toxicidade grave e de resistência das células aos fármacos, grandes preocupações atuais e desvantagens das terapias convencionais. Nesta monografia, aborda-se o interesse que as plantas da família das Amaryllidaceae podem ter no futuro da oncologia. Muito se tem investigado, sobretudo nos últimos dez anos, no que respeita ao potencial anticancerígeno dos alcaloides das Amaryllidaceae. São muitos os possíveis alcaloides extraídos destas plantas com imenso potencial, no entanto é urgente mais trabalho nesta área e maior número de ensaios clínicos. É importante efetuar experiências não apenas em células animais e humanas, mas avançar também para experiências em humanos. Além disso, importa lançar no mercado fármacos alternativos aos existentes e com mecanismos de ação inovadores e mais avançados tecnologicamente. Em relação aos mecanismos de ação, a capacidade dos alcaloides das Amaryllidaceae induzirem seletivamente apoptose celular nas células cancerígenas parece ser um dos mecanismos mais promissores. Ainda que seja uma investigação morosa de vários anos pela frente, é de extremo interesse enveredar no campo dos alcaloides das Amaryllidaceae.

A licorina foi o primeiro alcaloide das Amaryllidaceae no qual se verificaram propriedades citotóxicas. Este alcaloide parece ser um agente anticancerígeno com atividade promissora contra tumores, tais como a leucemia promielocítica aguda, o hepatocarcinoma e a leucemia monocítica aguda (com valores de  $IC_{50}$  muito baixos). Já o alcaloide hemantamina, derivado do tipo crinina foi considerado muito ativo contra células de fibrossarcoma HT-1080. Em relação à narciclasina, foi reportada a inibição do crescimento de células HeLa de carcinoma do colo do útero, onde foram observados resultados surpreendentes de  $IC_{50}$ . É de notar ainda o

análogo 1-*O*-benzoilpancratistatina, derivado da pancratistatina, que demonstrou muito bons resultados no cancro do pulmão. Assim, conclui-se que é uma área de estudo importante e extremamente interessante num futuro muito próximo.

Em relação à Doença de Alzheimer, é notável a crescente evolução do número de diagnósticos a cada ano. Com o envelhecimento da população cada vez mais marcante, as doenças neurodegenerativas, como é o caso da DA, tendem a aumentar conseqüentemente. Desde que surgiu no mercado o fármaco galantamina, extraído das Amaryllidaceae, o potencial destas plantas no que respeita a novos fármacos no ramo das doenças neurodegenerativas despertou grande interesse. A galantamina é atualmente o único fármaco derivado das Amaryllidaceae, porém apresenta diversos efeitos secundários consideráveis. Desta forma, é imprescindível o desenvolvimento de novos fármacos para a DA. Para tal, está a ser feito um estudo mais detalhado de possíveis alcaloides das Amaryllidaceae com impacto na DA. Descobriu-se que os alcaloides do tipo licorina apresentam maior atividade enquanto inibidores da colinesterase, dado que exibiram efeitos de inibição duas vezes superiores face ao alcaloide galantamina. Além disso, o alcaloide sanguinina, que tem uma grande semelhança estrutural com a galantamina, demonstrou maior atividade e grande potencial na DA. Havendo a necessidade de desenvolver novos fármacos para a DA e sabendo que há possíveis candidatos derivados das Amaryllidaceae, será interessante investir e investigar mais neste sentido para surgir um novo fármaco.

Conclui-se assim que será proveitoso investir na atividade dos alcaloides das Amaryllidaceae tanto na área oncológica, como na Doença de Alzheimer.

## Referências Bibliográficas

1. Machado C, Sales F. Amaryllidaceae [Internet]. Herbario da Universidade de Coimbra. 2007 [citado 20 de Fevereiro de 2022]. Disponível em: [https://www.uc.pt/herbario\\_digital/learn\\_botany/Familias/Amaryllidaceae](https://www.uc.pt/herbario_digital/learn_botany/Familias/Amaryllidaceae)
2. Masi M, Di Lecce R, Cimmino A, Evidente A. Advances in the chemical and biological characterization of amaryllidaceae alkaloids and natural analogues isolated in the last decade. *Molecules*. 2020;25(23).
3. Cahlíková L, Vaněčková N, Šafratová M, Breiterová K, Blunden G, Hulcová D, et al. The genus nerine herb. (Amaryllidaceae): Ethnobotany, phytochemistry, and biological activity. *Molecules*. 2019;24(23).
4. Ding Y, Qu D, Zhang KM, Cang XX, Kou ZN, Xiao W, et al. Phytochemical and biological investigations of Amaryllidaceae alkaloids: a review. *J Asian Nat Prod Res* [Internet]. 2017;19(1):53–100. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/10286020.2016.1198332>
5. Desgagné-Penix I. Biosynthesis of alkaloids in Amaryllidaceae plants: a review. Vol. 20, *Phytochemistry Reviews*. 2021. p. 409–31.
6. Berkov S, Atanasova M, Georgiev B, Bastida J, Doytchinova I. The Amaryllidaceae alkaloids: an untapped source of acetylcholinesterase inhibitors. *Phytochem Rev* [Internet]. 2021;0. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09790-0>
7. Boshra YR, Fahim JR, Hamed ANE, Desoukey SY. Phytochemical and biological attributes of *Narcissus pseudonarcissus* L. (Amaryllidaceae): A review. *South African J Bot* [Internet]. 2022;146:437–58. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.11.028>
8. Cahlíková L, Vrabec R, Pidaný F, Peřinová R, Maafi N, Mamun A Al, et al. Recent progress on biological activity of amaryllidaceae and further isoquinoline alkaloids in connection with alzheimer's disease. *Molecules*. 2021;26(17).
9. Nair JJ, Van Staden J. Cytotoxic tazettine alkaloids of the plant family Amaryllidaceae. *South African J Bot* [Internet]. 2021;136:147–56. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.07.002>
10. UTAD. Espécies da família Amaryllidaceae [Internet]. Jardim Botânico da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. [citado 10 de Março de 2022]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/familia/Amaryllidaceae/pagina1>
11. Elgorashi EE. Phytochemistry and Pharmacology of the Family Amaryllidaceae: An

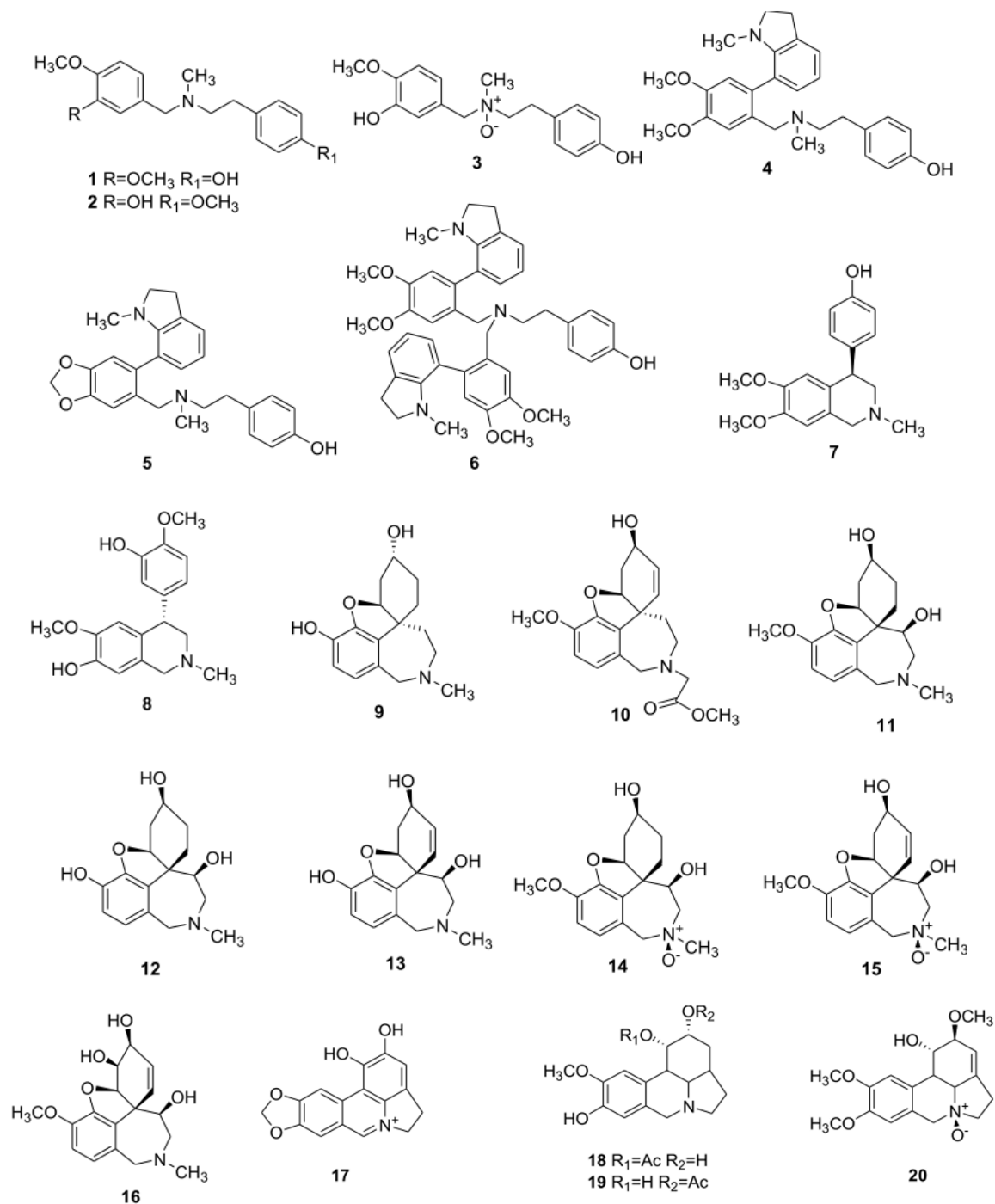
- Overview of Research at RCPGD. *Nat Prod Commun.* 2019;14(9).
12. Hotchandani T, Desgagne-Penix I. Heterocyclic Amaryllidaceae Alkaloids: Biosynthesis and Pharmacological Applications. Vol. 17, *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2016. p. 418–27.
  13. Habartová K, Cahlíková L, Rezáčová M, Havelek R. The biological activity of alkaloids from the amaryllidaceae: From cholinesterases inhibition to anticancer activity. *Nat Prod Commun.* 2016;11(10):1587–94.
  14. Koutová D, Maafi N, Havelek R, Opletal L, Blunden G, Řezáčová M, et al. Chemical and biological aspects of montanine-type alkaloids isolated from plants of the Amaryllidaceae family. *Molecules.* 2020;25(10):7–10.
  15. Fürst R. Narciclasine - an Amaryllidaceae Alkaloid with Potent Antitumor and Anti-Inflammatory Properties. *Planta Med.* 2016;82(16):1389–94.
  16. Ka S, Koirala M, Mérindol N, Desgagné-Penix I. Biosynthesis and Biological Activities of Newly Discovered Amaryllidaceae Alkaloids. *Molecules.* 2020;25(21):12–24.
  17. Koutová D, Havelek R, Peterová E, Muthná D, Královec K, Breiterová K, et al. Pancracine, a montanine-type amaryllidaceae alkaloid, inhibits proliferation of A549 lung adenocarcinoma cells and induces apoptotic cell death in molt-4 leukemic cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):1–18.
  18. Pellegrino S, Meyer M, Zorbas C, Bouchta SA, Saraf K, Pelly SC, et al. The Amaryllidaceae Alkaloid Haemanthamine Binds the Eukaryotic Ribosome to Repress Cancer Cell Growth. *Structure.* 2018;26(3):416-425.e4.
  19. Cole ER, Paulo J, Pq DA, Coutinho D, Pq E. Estudo do Perfil Químico dos Bulbos de *Habranthus itaobinus* Ravenna ( Amaryllidaceae ) e Avaliação da Atividade Citotóxica. 2012;1:2012.
  20. Bastida J, Lavilla R, Viladomat F. Chemical and Biological Aspects of Narcissus Alkaloids. Em: Elsevier, editor. *The Alkaloids.* Barcelona; 2006. p. 87–179.
  21. Makolo F, Viljoen A, Veale CGL. Mesembrine: The archetypal psycho-active Sceletium alkaloid. *Phytochemistry* [Internet]. 2019;166(February):112061. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112061>
  22. Dewick PM. *Medicinal Natural Products A Biosynthetic Approach.* 3.<sup>a</sup> ed. Wiley, editor. United Kingdom; 2009.
  23. Georgiev V, Ivanov I, Pavlov A. Recent progress in amaryllidaceae biotechnology. *Molecules.* 2020;25(20).
  24. Dymek A, Mroczek T. Methods of isolation and bioactivity of alkaloids obtained from

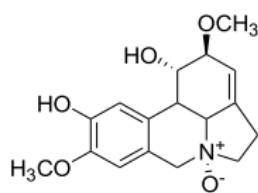
- selected species belonging to the Amaryllidaceae and Lycopodiaceae families. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2021;34(2):81–6.
25. Nair JJ, Van Staden J. Cytotoxic Agents in the Minor Alkaloid Groups of the Amaryllidaceae. *Planta Med*. 2021;87(12–13):916–36.
  26. Nair JJ, Van Staden J. The plant family Amaryllidaceae as a source of cytotoxic homolycorine alkaloid principles. *South African J Bot* [Internet]. 2021;136:157–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.07.013>
  27. J. Nair J, van Staden J, Bastida J. Apoptosis-Inducing Effects of Amaryllidaceae Alkaloids. *Curr Med Chem*. 2016;23(2):161–85.
  28. Nair JJ, Van Staden J. Caspase-inducing effects of lycorane and crinane alkaloids of the Amaryllidaceae. *South African J Bot* [Internet]. 2019;120:33–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.05.016>
  29. He M, Qu C, Gao O, Hu X, Hong X. Biological and pharmacological activities of amaryllidaceae alkaloids. *RSC Adv* [Internet]. 2015;5(21):16562–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/C4RA14666B>
  30. Kong CK, Low LE, Siew WS, Yap WH, Khaw KY, Ming LC, et al. Biological Activities of Snowdrop (*Galanthus* spp., Family Amaryllidaceae). *Front Pharmacol*. 2021;11(February).
  31. Ka S, Mérindol N, Seck I, Ricard S, Diop A, Boye CSB, et al. Biological investigation of amaryllidaceae alkaloid extracts from the bulbs of *pancratium trianthum* collected in the senegalese flora. *Molecules*. 2021;26(23).
  32. Fernández-Galleguillos C, Romero-Parra J, Puerta A, Padrón JM, Simirgiotis MJ. Alkaloid Profiling, Anti-Enzymatic and Antiproliferative Activity of the Endemic Chilean Amaryllidaceae *Phycella cyrtanthoides*. *Metabolites*. 2022;12(2):188.
  33. Abebe B, Tadesse S, Hymete A, Bisrat D. Antiproliferative Effects of Alkaloids from the Bulbs of *Crinum abyscincicum* Hochst. *ExA. Rich. Evidence-based Complement Altern Med*. 2020;2020.
  34. Nair JJ, van Staden J. Cell cycle modulatory effects of Amaryllidaceae alkaloids. *Life Sci* [Internet]. 2018;213(August):94–101. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.073>
  35. Griffin C, McNulty J, Pandey S. Pancratistatin induces apoptosis and autophagy in metastatic prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2011;38(6):1549–56.
  36. Masi M, Frolova L V., Yu X, Mathieu V, Cimmino A, Carvalho A, et al. Jonquiline, a new pretazettine-type alkaloid isolated from *Narcissus jonquilla* quail, with activity

- against drug-resistant cancer. *Physiol Behav.* 2016;176(3):139–48.
37. Konrath EL, Passos CDS, Klein-Júnior LC, Henriques AT. Alkaloids as a source of potential anticholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(12):1701–25.

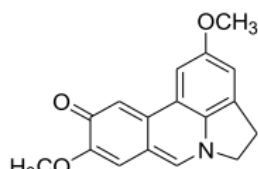
## Anexos

### A1. Estruturas químicas dos alcaloides das Amaryllidaceae apresentados na Tabela 2 (16).

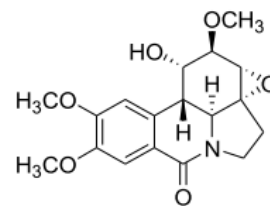




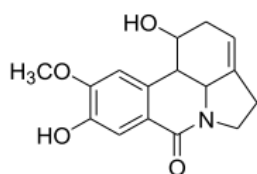
21



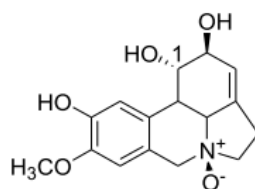
22



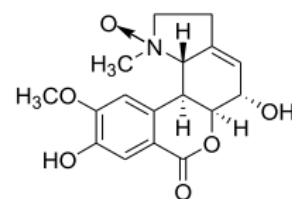
23



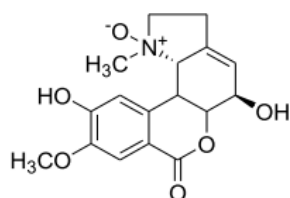
24



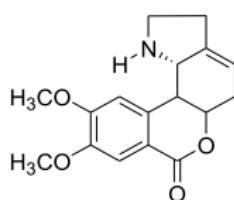
25



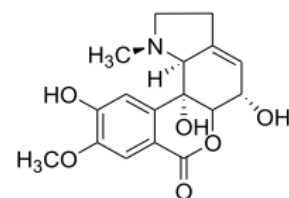
26



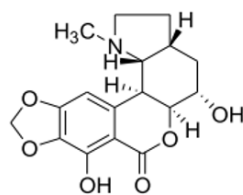
27



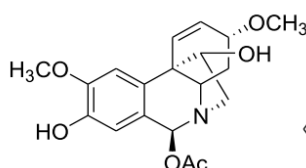
28



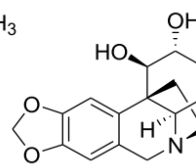
29



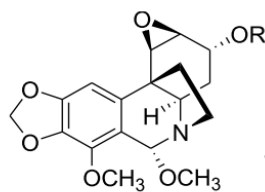
30



31

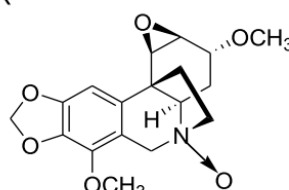


32

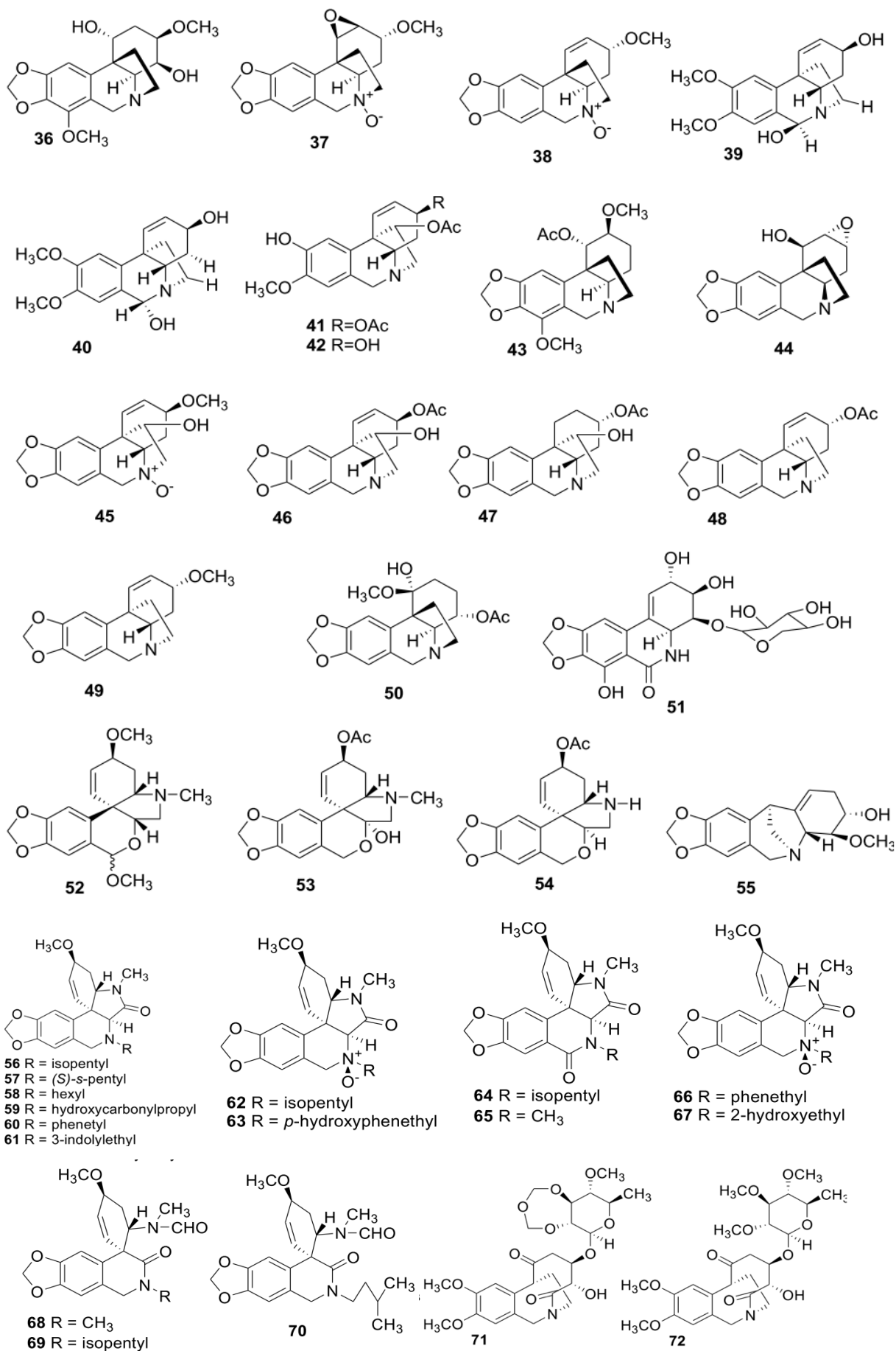


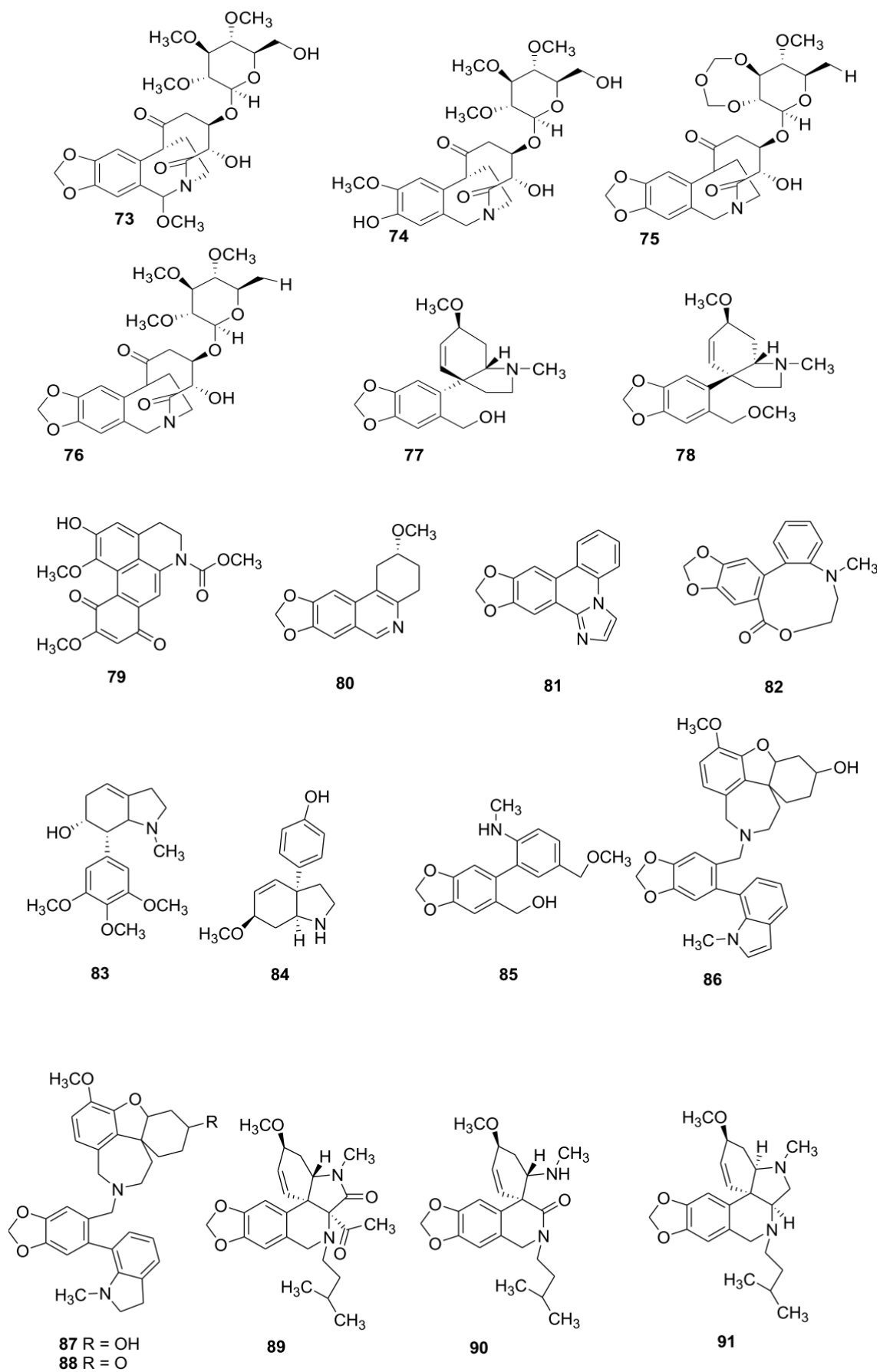
33 R=CH<sub>3</sub>

34 R=H



35





Atividades anticancerígena e anticolinesterásica de plantas da família das Amaryllidaceae

