



Tecnología agroindustrial no alimentaria: potencial de *Catharanthus roseus* basado en la biosíntesis de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina

Tafur Valdano¹ Suárez Marta²

¹Facultad de Ciencias Agrícolas. ²Facultad de Ciencias Químicas.
Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

<https://orcid.org/0000-0001-6973-7121> vtafur@uce.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1573-7430> masuarez@uce.edu.ec

ASA/Artículo de revisión

doi: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7365378>

Recibido: 12-02-2022

Aceptado: 14-11-2022

RESUMEN

Catharanthus roseus es una apocinácea de amplia distribución en la Amazonia Ecuatoriana, la cual posee los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina la cual le confiere un alto potencial en el tratamiento de diferentes enfermedades, incluyendo el cáncer, pero con la desventaja de que la concentración de los mismos en la planta es muy baja, por lo que se requiere alternativas para su biosíntesis. Con el objetivo de determinar la importancia de los mecanismos para lograr la biosíntesis de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina para su posterior uso para el control de enfermedades en humanos, particularmente aquellas oncológicas donde el costo de los fármacos impide el acceso del tratamiento a la mayoría de la población, se realizó una revisión sistemática en las bases de datos SCOPUS, GOOGLE ACADEMICO REDALYC, SCIELO Y LATINDEX. Las investigaciones llevadas a cabo demuestran que la especie *Catharanthus roseus* puede ser usada para el control de diversas enfermedades, incluyendo varios tipos de cáncer, sin embargo, dado que su concentración es muy baja en las plantas, se requiere su biosíntesis, la cual de acuerdo a los resultados encontrados se logra mediante la propagación in vitro.

Palabras Clave: Amazonia, biosíntesis, cáncer, farmacología, nanopartículas.



Non-food agro-industrial technology: potential of *Catharanthus roseus* based on the biosynthesis of the secondary metabolites vinblastin and vincristin

ABSTRACT

Catharanthus roseus is an apocynacea widely distributed in the Ecuadorian Amazon, which possesses the secondary metabolites vinblastine and vincristine, which gives it a high potential in the treatment of different diseases, including cancer, but with the disadvantage that the concentration of these metabolites in the plant is very low, so its use for pharmacological purposes is required. In order to determine the importance of the mechanisms to achieve the biosynthesis of the secondary metabolites vinblastine and vincristine for its subsequent use for the control of diseases in humans, particularly those oncological diseases where the cost of drugs, prevents access to treatment to most of the population, a systematic review was conducted in the databases SCOPUS, GOOGLE ACADEMIC REDALYC, SCIELO and LATINDEX. The research carried out shows that the *Catharanthus roseus* species can be used for the control of various diseases, including several types of cancer; however, given that its concentration is very low in plants, its biosynthesis is required, which according to the results found is achieved through in vitro propagation.

Key words: Amazonia, biosynthesis, cancer, cancer, pharmacology, nanoparticles.

INTRODUCCIÓN

La amazonia es una de las regiones del planeta con los ecosistemas más biodiversos de mundo, abarcando extensiones de clima tropical de Brasil, Venezuela, Colombia, Perú, Bolivia y Ecuador (Cartay y Chaparro-Martínez, 2020), la importancia de esta zona radica en la importancia como cuenca hidrográfica al representar la mayor reserva de agua del planeta (Bruckmann, 2012), además de ser un importante sumidero de carbono (Miñano et al. 2018), evitando así el incremento de las emisiones de CO₂ y con ello el calentamiento global.

Además de la importancia de los ecosistemas desde el punto de vista hidrológico y de mitigación del calentamiento global, estos ecosistemas ofrecen otros servicios ecosistémicos como son los distintos usos de las plantas que se desarrollan en los mismos debido a la presencia de componentes como metabolitos secundarios (Tafur et al. 2020) que le confieren un potencial para el tratamiento de enfermedades humanas como diabetes, afecciones neurológicas, gastrointestinales y el cáncer (Artavia et al. 2020).

Desde el punto de vista farmacológico un importante número de especies identificadas en la amazonia, han sido reportadas para el control de enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicas, metabólicas y hasta el cáncer (Garzón, 2019), hecho que cobra importancia si se considera que gran parte de la población en Sudamérica vive en condiciones de pobreza y no tiene acceso oportuno a los fármacos, especialmente aquellos de alto costo para el tratamiento oncológico (Restrepo-Betancur, 2021).

Una de las plantas que se encuentra en la región amazónica es *Catharanthus roseus* la cual fue reportada por Gajalakshmi et al. (2013), por su alto valor medicinal. Esta planta es una apocinácea con un gran poder antioxidante y que se desarrolla en las regiones tropicales y subtropicales, siendo su única limitante la presencia de suelos salinos (Portal et al. 2014), el potencial de esta planta se debe a la presencia de alcaloides que pueden ser usados para el tratamiento de la hipertensión, gastritis, cistitis diarrea e incluso posee propiedades anticancerígenas.

En este sentido, Goswami y Kuril (2019) señalan que *Catharanthus roseus* es una planta medicinal importante debido a la producción de valiosos metabolitos secundarios contra el cáncer, dado que esta planta contiene más de 130 tipos de alcaloides (Almagro et al. 2015) y se ha utilizado debido a sus diversos efectos terapéuticos que incluyen anticancerígenos (Alam et al. 2017), antidiabéticos (Al-Shaqha et al. 2015, Tiong et al. 2013), actividad antiespasmódica (Patharajan et al. 2017) y antimicrobiana (Hanafy et al. 2016), la investigación realizada han detectado la presencia de alcaloides como vinblastina y vincristina, que están presentes principalmente en las partes aéreas de las plantas y que se utilizan para el tratamiento de varios cánceres humanos (Aslam et al. 2010; Crețu et al. 2012).

La determinación de los alcaloides reportados en hojas, raíces y flores de *Catharanthus roseus* han sido detectados mediante métodos analíticos químicos como cromatografía (Pan et al. 2016) y espectroscopia (Choi et al. 2004), estos análisis han determinado que el contenido de alcaloides activos en las hojas es muy bajo, por lo que se necesitan 2 toneladas de hojas para aislar y purificar 1 g de

vincristina, la cantidad necesaria para el tratamiento de un bebé durante 6 semanas, cantidad que aumenta en el caso de tratamiento en adultos.

Debido a la baja producción de vinblastina y vincristina, el alto valor en el mercado y su efectividad en diferentes tratamientos médicos han impulsado la investigación para determinar su biosíntesis y desarrollar métodos alternativos de producción, siendo reportado que mediante la propagación in vitro combinado con el uso de sustancia que coadyuvan a la biosíntesis como extractos de hongos (Hussain et al. 2012), hormonas vegetales (Ochoa-Villarreal et al. 2016) y hasta la emisión con nanopartículas, se ha logrado la producción de cantidades idóneas de estos metabolitos para su uso farmacológico.

Considerando lo expuesto anteriormente el objetivo de esta investigación fue determinar la importancia y factibilidad de los mecanismos que permitan lograr la biosíntesis de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina para su posterior uso para el control de enfermedades en humanos, particularmente aquellas de tipo oncológico donde el costo de los fármacos, impide el acceso del tratamiento a la

mayoría de la población, especialmente en las regiones más pobres como las ubicadas en las regiones tropicales, pero donde esta planta es de amplia distribución lo cual facilitaría las posibilidades de la obtención de estos fármacos a bajo costo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión sistemática de bibliografía

La revisión sistemática sobre el potencial farmacológico de *Catharanthus roseus* fundamentados en la presencia de metabolitos secundarios tanto en sus órganos reproductivos y vegetativos de esta planta, así como los métodos de biosíntesis para lograr su producción en cantidades necesarias para su uso en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer fue llevado a cabo siguiendo las normas y procedimientos establecidos en PRISMA para la revisión sistemática (Moher et al. 2015).

Descripción de la investigación

El tema central para la búsqueda de la investigación fue el aprovechamiento de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina presentes en diferentes órganos de la planta *Catharanthus roseus* para el tratamiento de enfermedades oncológicas, haciendo énfasis en que debido sus bajas

concentraciones en la planta se deben buscar los mecanismos que permitan lograr la biosíntesis de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina para su posterior uso farmacológico.

Proceso de recolección de datos

Se recolectaron artículos científicos donde se citen los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina y sus vías de biosíntesis, además del reporte de investigaciones que muestran las bondades de la planta *Catharanthus roseus* en el tratamiento de enfermedades oncológicas, los datos recolectados corresponden a un periodo de 5 años y se seleccionaron los trabajos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos por los investigadores.

Análisis de los datos

Para el análisis de la información obtenida de la Revisión de bibliografía, se empleó estadística descriptiva, expresando los valores de media y desviación estándar para evaluar la incidencia de la enfermedad oncológicas controlada mediante el uso de los metabolitos secundarios presente *Catharanthus roseus*, así como la concentración de los mismos en planta

después de la propagación in vitro, usando sustancias que promueven síntesis.

Parámetros seleccionados para la búsqueda

Los parámetros usados para la búsqueda fueron: población: población afectada por enfermedades oncológicas que pueden ser tratadas a base de los metabolitos secundarios sintetizado de *Catharanthus roseus*, variables intervinientes: fueron seleccionadas las dosis de sustancias usadas para promover la biosíntesis de los metabolitos secundarios, concentración de los mismos después de aplicado el protocolo de biosíntesis valores de referencia: para la comparación del control de enfermedades oncológicas, se compararon los valores de crecimiento cuando se usaron metabolitos secundarios sintetizados a partir de *Catharanthus roseus* en comparación a un tratamiento control

Tipo de estudios abordados

Para la revisión se seleccionaron estudios con diseño experimental completamente aleatorizado, realizados bajo condiciones de laboratorio, donde se evaluó el efecto de metabolitos secundarios sintetizados de *Catharanthus roseus* obtenidos de tallo,

para el control de enfermedades oncológicas, así como la importancia del uso de sustancias que promueven la biosíntesis de estos compuestos, durante la propagación in vitro de esta planta.

Variables evaluadas

Se evaluaron los extractos acuosos de *Catharanthus roseus* a diferentes dosis, en este caso se seleccionaron tres (control, dosis media y dosis máxima); se consideraron los órganos de la planta (hoja, flores, raíz y tallo), para este estudio se consideró el uso terapéutico de extractos de manera aislada evaluando parámetros como: incidencia de enfermedad, nivel de daños causados por insectos, zona de inhibición en el caso de crecimiento de colonias de hongos y bacterias en condiciones de laboratorio.

Valores de comparación

Se eligieron aquellos estudios donde no se aplica el extracto de *Catharanthus roseus* para el tratamiento de las enfermedades oncológicas y además se comparó la concentración de los metabolitos en planta sin tratar con aquellas sometidas a proceso de biosíntesis mediante cultivo in vitro.

Tipo de salida

Las variables evaluadas fueron la presencia de vinblastina y vincristina en *Catharanthus roseus* y su relación con incidencia de enfermedades oncológicas, se determinó la concentración posterior al proceso de biosíntesis in vitro donde se compararon el uso de extracto de hongos, hormonas vegetales y nanopartículas, y una vez lograda la producción de los metabolitos se compararon diferentes dosis (alta, media y baja) contra un testigo con relación al control de algunos tipos de cáncer.

Limites

Las publicaciones seleccionadas correspondieron al periodo desde 2016-2021 que abarca los últimos 10 años con énfasis en estudios en idioma inglés y español en países en vías de desarrollo del

continente africano, asiático y países de Latinoamérica, con condiciones tropicales propicias para el desarrollo de la especie bajo estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La importancia de la especie *Catharanthus roseus* desde el punto de vista farmacológica ha sido ampliamente documentada como se observa en los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica, los cuales son descritos en el Cuadro 1, destacando su importancia para el control de una diversidad importante de enfermedades de tipo cardiovascular, gastrointestinales, neurológicas y metabólicas

Cuadro 1. Principales hallazgos sobre la importancia farmacología de *Catharanthus roseus* para el control de enfermedades

Enfermedades	Autores	Años	País
Gastrointestinales, diabetes, asma, tuberculosis, hipertensión, laringitis, reumatismo	Das y Amit	2017	Filipina, Madagascar, India, Nigeria, Malasia
Diabetes, gastrointestinal Hipertensión, alzhéimer	Paarakh et al.	2019	India
Gastrointestinal, hipertensivo, sedante	Kumar et al.	2022	India

No obstante, el impacto más importante de *Catharanthus roseus* es su papel en el

control de enfermedades oncológicas la presencia de los metabolitos secundarios

vinblastina y vincristina en las diferentes estructuras vegetativas y reproductiva de la planta, lo cual reducirá exponencialmente los costos asociados a los tratamientos oncológicos, dado la

efectividad estas sustancias para el control de distintos tipos de cáncer como se observa en las investigaciones reportadas en el cuadro 2.

Cuadro 2. Principales hallazgos sobre la importancia farmacología de *Catharanthus roseus* para el tratamiento de cáncer.

Cáncer	Autores	Años	País
Linfomas, cáncer de pecho	Levêque yJehl,	2007	Francia
Cáncer de cuello de uterino	Ke et al.	2019	China

Aunque las bondades de *Catharanthus roseus* mediante el uso de extractos preparado a partir de la planta ha sido efectivo para el control de algunas enfermedades de baja letalidad, su uso para el tratamiento de cáncer requiere de

un protocolo que es descrito en la Figura 1, cuyo objetivo es aumentar la concentración de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina, los cuales se encuentra de manera natural en muy bajas concentraciones en la planta.

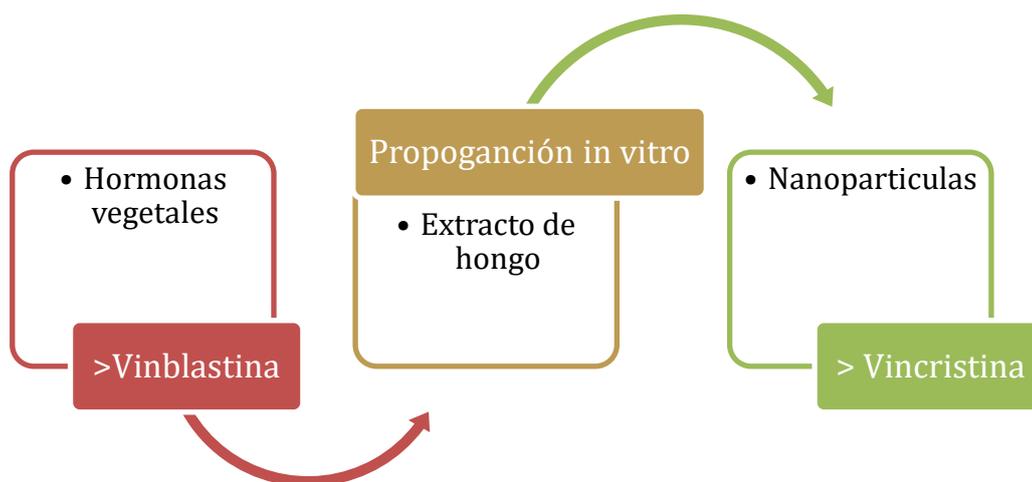


Figura 1. Protocolo para la biosíntesis de vinblastina y vincristina obtenidas a partir de *Catharanthus roseus*

El protocolo descrito en la Figura 1 parte de la alternativa de propagar in vitro las plantas de *Catharanthus roseus* con el propósito de que durante el proceso se empleen sustancias que coadyuven a la biosíntesis de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina (Cardoso et al. 2019), cuya propiedades farmacológicas ha sido asociadas al tratamiento del cáncer, la sustancias usadas para la promoción de la biosíntesis pueden ser hormonas o sustancia promotoras de crecimiento,

extractos de hongos, algunos benéficos como el *Trichoderma* sp y la exposición a nanopartículas (Rajagopal et al. 2015).

La primera alternativa que se presenta y cuyos datos se presentan en la Figura 2, se refiere al uso de hormonas vegetales como auxinas y citoquininas, las cuales además de ayudar a la reproducción de las plantas promueven la biosíntesis del metabolito secundario vincristina en comparación a los valores normalmente reportados en las plantas (Birat et al. 2021).

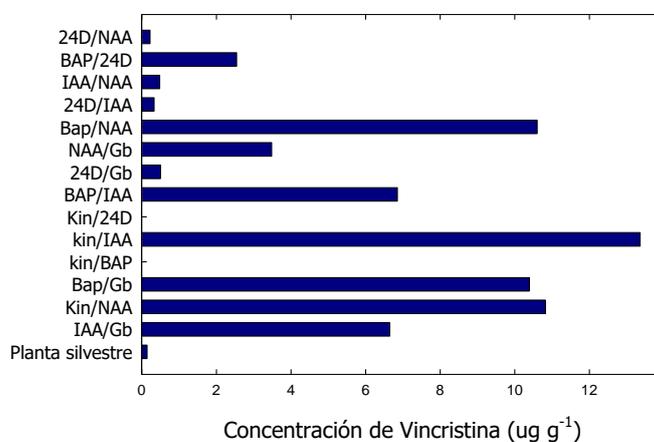


Figura 2. Concentración de vincristina en plantas de *Catharanthus roseus* cultivadas in vitro usando diferentes hormonas para su biosíntesis

Un comportamiento similar fue observado cuando se evaluó la concentración de vinblastina posterior de la reproducción in vitro de *Catharanthus roseus* usando diferentes hormonas vegetales durante la propagación y que

conllevaron a un aumento de la vinblastina en comparación a las plantas bajo condiciones naturales (Mekky et al. 2018), tal como se observa en la Figura 3.

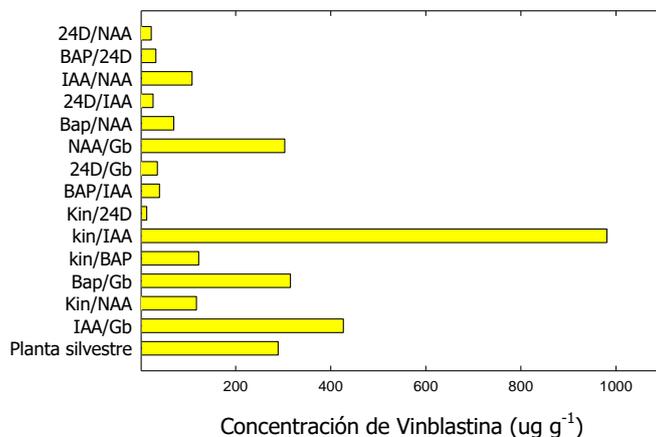


Figura 3. Concentración de vinblastina en plantas de *Catharanthus roseus* cultivadas in vitro usando diferentes hormonas para su biosíntesis.

Las investigaciones llevadas a cabo comprueban que las fitohormonas vegetales afectan cualitativa y cuantitativamente el crecimiento y la diferenciación y, por lo tanto, afectan el rendimiento de metabolitos secundarios en los cultivos (Sarrou et al. 2015), como se observa en el incremento de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina, quienes se encuentran en concentraciones muy bajas en *Catharanthus roseus*, imposibilitando de esta manera su uso con fines farmacológico, para el tratamiento de enfermedades oncológicas.

Uno de los pasos claves durante la propagación in vitro de *Catharanthus roseus*, es la formación de callo, dado que este permite el proceso de diferenciación de laticíferos e

idioblastos que es un paso limitante de la velocidad en la producción de metabolitos secundarios, debido a que los mismos son responsables de la biosíntesis de la vidolina, la cual es precursora de los metabolitos secundarios vinblastina y vincristina, el proceso para la biosíntesis de metabolitos secundarios es descrito en la Figura 4.

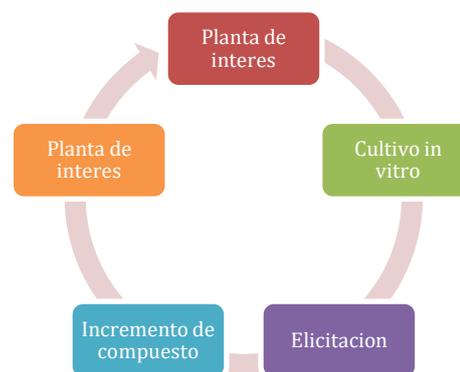


Figura 4. Pasos para la biosíntesis de metabolitos secundarios

De manera resumida se ven algunos de los pasos para lograr el incremento de metabolitos secundarios, en este caso de *Catharanthus roseus*, pero quizás uno de los más importantes es la elicitación las cuales son sustancias que ayudan durante la formación del callo a la diferenciación de laticíferos e idioblastos (Sharma et al. 2018), para aumentar la velocidad de formación de los metabolitos, una de las cómo se observó en las figuras 2 y 3, fue el uso combinado de hormonas vegetales, siendo los tratamientos más promisorios las combinaciones de 2,4D / NAA , IAA / NAA, BAP / 24D y 2,4D / IAA, respectivamente.

Estos resultados demuestran el efecto de diferentes concentraciones de auxinas y citoquininas. sobre la proliferación de callos y el contenido total de alcaloides, siendo el ácido diclorofenoxiacético (2, 4-D), el que mostró un efecto estimulante sobre la proliferación de callos y el contenido total de alcaloides, alcanzando una callosidad de

hasta el 76 % y aumentando el contenido total de alcaloides foliares en un 51%, no obstante el uso de estas sustancias debe hacerse con precaución, dado que un aumento de la concentración de 2, 4-D en los medios de cultivo tiene un efecto inhibitor sobre la proliferación de callos, aunque puede aumentar el contenido de alcaloides (Zaman et al. 2021)

Otra de las alternativas para la biosíntesis de los metabolitos secundarios, es el uso de extractos de hongos, los cuales actúan como sustancias facilitadoras, cuando se usan como medio de cultivos en la propagación in vitro (Naik et al. 2016), en la Figura 5 se observa el efecto positivo del uso de extractos de hongos *Primospora* sp y *Trichoderma* sp sobre la concentración de vincristina en *Catharanthus roseus*, cuya mayor concentración se logró a las 40 horas.

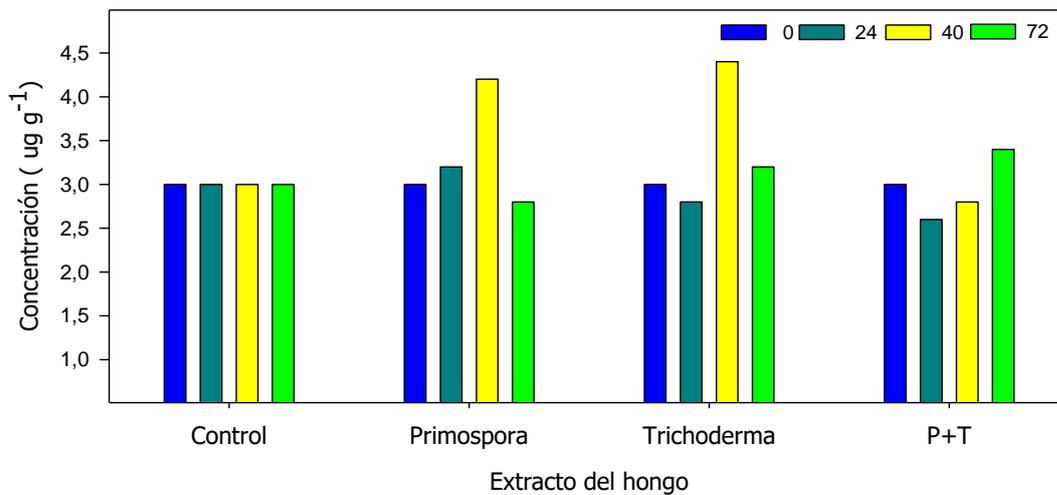


Figura 5. Concentración de vincristina en plantas de *Catharanthus roseus* cultivadas in vitro usando diferentes extractos de hongos para promover su biosíntesis

La tercera opción para aumentar la concentración de metabolitos secundarios como la vinblastina y vincristina, es exponer a la planta de interés a nanopartículas (Ghasempour et al. 2019), durante el proceso de propagación in vitro, los resultados presentados en la Figura 6, demuestran que esta técnica produce un aumento

considerable de flavonoides, fenoles y alcaloides, estos últimos incluyen a los metabolitos secundarios abordados en esta investigación, los cuales revisten una importancia trascendental para el tratamiento de enfermedades oncológicas.

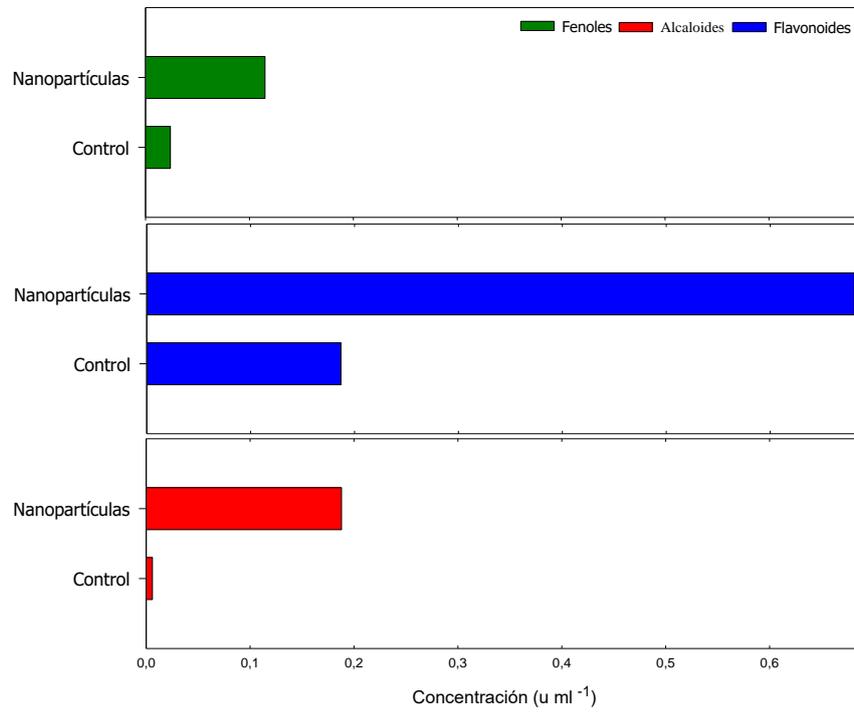


Figura 6. Concentración de metabolitos secundarios en plantas de *Catharanthus roseus* cultivadas in vitro usando nanopartículas para promover su biosíntesis

Los resultados presentados en la Figura 6, llevan a la conclusión de que la exposición con nanopartículas a la cual fueron sometidas las hojas de *Catharanthus roseus* mejoran sustancialmente la producción de metabolitos secundarios, siendo este un proceso confiable y de fácil implementación para el cultivo celular de esta especie, la biosíntesis de metabolitos secundarios y la modificación genética (Zhou et al. 2009).

Los 3 métodos presentados en la presente investigación a nivel de propagación celular ofrecen alternativas válidas para aumentar la concentración metabolitos secundarios en plantas de *Catharanthus roseus*, sin embargo, la selección dependerá de los recursos y tecnologías con que se cuenten para la producción de los mismos, sin embargo, la propagación in vitro además de la producción de vinblastina y vincristina, ofrecen una serie de ventajas que se describen en la Figura 7.

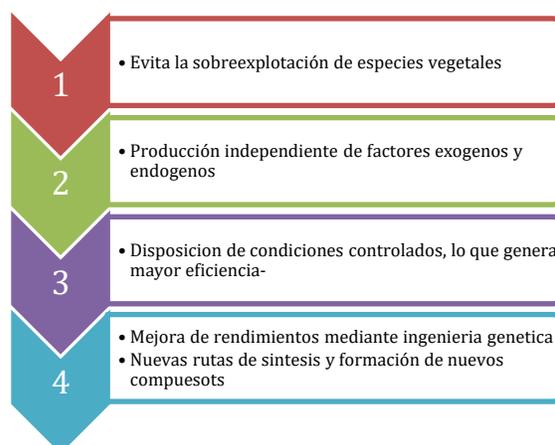


Figura 7. Ventajas de la producción de metabolitos secundarios mediante la propagación in vitro.

A nivel mundial esta tecnología ha sido bastante desarrollada, incluso en los países con menor nivel tecnológico, sin embargo, para la masificación y escalamiento en la producción de metabolitos secundarios para uso farmacológico, particularmente vinblastina y vincristina (Nartop, 2018), se debe desarrollar el protocolo de producción, usando los métodos descritos en la investigación, que redundaran en la producción de medicamentos a menor costo, para el tratamiento de cáncer, sobre todo en beneficio de las poblaciones más pobres.

CONCLUSIONES

La especie *Catharanthus roseus* contiene metabolitos secundarios como vinblastina y vincristina, los cuales son efectivos para el control de enfermedades, especialmente algunos tipos de cáncer, sin embargo, se encuentra a muy baja a concentraciones por lo que debe buscarse alternativas para su biosíntesis.

La reproducción de *Catharanthus roseus* in vitro permite un aumento significativo de la concentración de vinblastina y vincristina, debido a la promoción de su biosíntesis, debido a la diferenciación de laticíferos e idioblastos durante la formación de callo como respuesta a la exposición a sustancia como hormonas de crecimiento, extractos de hongos y nanopartículas.

La masificación de la producción de metabolitos secundarios a partir de *Catharanthus roseus* permitirá la producción de fármaco para el tratamiento de cáncer a bajo costo beneficiando a las poblaciones más pobres, la selección de los protocolos de propagación in vitro y la selección del a sustancia facilitadora, dependerá los recursos y tecnología disponible en el área donde se va a producir el fármaco a gran escala.

REFERENCIAS

- Alam, P., Khan, Z. A., Abdin, M. Z., Khan, J. A., Ahmad, P., Elkholy, S. F., & Sharaf-Eldin, M. A. (2017). Efficient regeneration and improved sonication-assisted *Agrobacterium* transformation (SAAT) method for *Catharanthus roseus*. *3 Biotech*, 7(1), 26. DOI 10.1007/s13205-016-0593-5
- Almagro, L., Fernández-Pérez, F., & Pedreño, M. A. (2015). Indole alkaloids from *Catharanthus roseus*: bioproduction and their effect on human health. *Molecules*, 20(2), 2973-3000. <https://doi.org/10.3390/molecules20022973>
- Al-Shaqha, W. M., Khan, M., Salam, N., Azzi, A., & Chaudhary, A. A. (2015). Anti-diabetic potential of *Catharanthus roseus* Linn. and its effect on the glucose transport gene (GLUT-2 and GLUT-4) in streptozotocin induced diabetic wistar rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0899-6>
- Artavia, M. M., Cordero, J. P., Torres, L. F. A., & Díaz, I. G. (2020). Metabolitos secundarios con actividad medicinal extraídos de hongos provenientes de Centroamérica. *Tecnología en Marcha*, 33(3), 80-89. <https://doi.org/10.18845/tm.v33i3.4416>
- Aslam, J., Khan, S. H., Siddiqui, Z. H., Fatima, Z., Maqsood, M., Bhat, M. A., ... & Sharma, M. P. (2010). *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. An important drug: it's applications and production.

- Pharmacie Globale (IJCP), 4(12), 1-16.
www.pharmacie-globale.info
- Birat, K., Siddiqi, T. O., Mir, S. R., Aslan, J., Bansal, R., Khan, W., ... & Panda, B. P. (2021). Enhancement of vincristine under in vitro culture of *Catharanthus roseus* supplemented with *Alternaria sesami* endophytic fungal extract as a biotic elicitor. *International Microbiology*, 1-10.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-308452/v1>
- Bruckmann, M. (2012). La centralidad del agua en la disputa global por recursos estratégicos. *América Latina en Movimiento*, 473, 9-13.
<http://www.vientosur.info/documentos/Agua%20Alai.pdf>
- Cardoso, J. C., Oliveira, M. E., & Cardoso, F. D. C. (2019). Advances and challenges on the in vitro production of secondary metabolites from medicinal plants. *Horticultura Brasileira*, 37, 124-132.
<https://doi.org/10.1590/S0102-053620190201>
- Cartay, R., & Chaparro-Martínez, E. X. I. O. (2020). Usos Turísticos de la Biodiversidad en la Región Amazónica Ecuatoriana. *Rosa dos Ventos*, 12(3), 484-504.
<https://doi.org/10.18226/21789061.v12i3p484>
- Choi, Y. H., Tapias, E. C., Kim, H. K., Lefeber, A. W., Erkelens, C., Verhoeven, J. T. J., ... & Verpoorte, R. (2004). Metabolic discrimination of *Catharanthus roseus* leaves infected by phytoplasma using ¹H-NMR spectroscopy and multivariate data analysis. *Plant physiology*, 135(4), 2398-2410.
- <https://dx.doi.org/10.1104%2Fpp.104.041012>
- Crețu, E., Trifan, A., Vasincu, A., & Miron, A. (2012). Plant-derived anticancer agents-curcumin in cancer prevention and treatment. *Rev Med Chir Soc Med Nat lasi*, 116(4), 1223-9.
<https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/1019>
- Gajalakshmi, S., Vijayalakshmi, S., & Devi, R. V. (2013). Pharmacological activities of *Catharanthus roseus*: a perspective review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(2), 431-439.
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.302.1823&rep=rep1&type=pdf>
- Naik, P. M., & Al-Khayri, J. M. (2016). Abiotic and biotic elicitors—role in secondary metabolites production through in vitro culture of medicinal plants. *Abiotic and Biotic Stress in Plants, Recent Advances Future Perspectives*. IntechOpen, 247-277. DOI: 10.5772/61442
- Ghasempour, M., Iranbakhsh, A., Ebadi, M., & Ardebili, Z. O. (2019). Multi-walled carbon nanotubes improved growth, anatomy, physiology, secondary metabolism, and callus performance in *Catharanthus roseus*: an in vitro study. *3 Biotech*, 9(11), 1-10.
<https://dx.doi.org/10.1007%2Fs13205-019-1934-y>
- Garzón, L. P. (2019). Usos medicinales asociados a la uña de gato (*Uncaria tomentosa* (Willd. exRoemer & Schultes) DC y *Uncaria guianensis* (Aublet) JF Gmel) en comunidades tikuna del sur de la amazonia colombiana. *Ethnoscientia: Revista*

- Brasileira de Etnobiologia e Etnoecologia, 4, 1-15. <http://dx.doi.org/10.22276/ethnoscintia.v4i1.236>
- Goswami, S., & Kuril, P. (2019). Anticancer, Antimicrobial and Phytochemical Properties of *Catharanthus roseus* (L.). <https://doi.org/10.21276/ijpbs.2019.9.1.93>
- Hanafy, M. S., Matter, M. A., Asker, M. S., & Rady, M. R. (2016). Production of indole alkaloids in hairy root cultures of *Catharanthus roseus* L. and their antimicrobial activity. *South African Journal of Botany*, 105, 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2016.01.004>
- Hussain, M. S., Fareed, S., Saba Ansari, M., Rahman, A., Ahmad, I. Z., & Saeed, M. (2012). Current approaches toward production of secondary plant metabolites. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 4(1), 10. <https://dx.doi.org/10.4103%2F0975-7406.92725>
- Ke, Y., Al Aboody, M. S., Alturaiki, W., Alsagaby, S. A., Alfaiz, F. A., Veeraraghavan, V. P., & Mickymaray, S. (2019). Photosynthesized gold nanoparticles from *Catharanthus roseus* induces caspase-mediated apoptosis in cervical cancer cells (HeLa). *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 47(1), 1938-1946. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1614017>
- Kumar, S., Singh, B., & Singh, R. (2022). *Catharanthus roseus* (L.) G. Don: A review of its ethnobotany, phytochemistry, ethnopharmacology and toxicities. *Journal of Ethnopharmacology*, 284, 114647. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114647>
- Levêque, D., & Jehl, F. (2007). Molecular pharmacokinetics of catharanthus (vinca) alkaloids. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 47(5), 579-588. <https://doi.org/10.1177/0091270007299430>
- Mekky, H., Al-Sabahi, J., & Abdel-Kreem, M. F. M. (2018). Potentiating biosynthesis of the anticancer alkaloids vincristine and vinblastine in callus cultures of *Catharanthus roseus*. *South African Journal of Botany*, 114, 29-31. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.10.008>
- Miñano, E. V., Baker, T. R., Banda, K., Coronado, E. H., Monteagudo, A., Phillips, O. L., ... & Martinez, R. V. (2018). El sumidero de carbono en los bosques primarios amazónicos es una oportunidad para lograr la sostenibilidad de su conservación. *Folia Amazónica*, 27(1), 101-109. <https://doi.org/10.24841/fa.v27i1.456>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... & Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 4(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Nartop, P. (2018). Engineering of biomass accumulation and secondary metabolite production in plant cell and tissue cultures. In *Plant metabolites and regulation under environmental stress* (pp. 169-194). Academic press.

- <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812689-9.00009-1>
- Ochoa-Villarreal, M., Howat, S., Hong, S., Jang, M. O., Jin, Y. W., Lee, E. K., & Loake, G. J. (2016). Plant cell culture strategies for the production of natural products. *BMB reports*, 49(3), 149. <https://dx.doi.org/10.5483%2FBMBRep.2016.49.3.264>
- Pan, Q., Saiman, M. Z., Mustafa, N. R., Verpoorte, R., & Tang, K. (2016). A simple and rapid HPLC-DAD method for simultaneously monitoring the accumulation of alkaloids and precursors in different parts and different developmental stages of *Catharanthus roseus* plants. *Journal of Chromatography B*, 1014, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.01.034>
- Patharajan, S., Abirami, S. B., Elangomathavan, R., & Ramesh, S. (2017). *Catharanthus roseus*: Detoxification and Hepatic Protection of Aflatoxin B1. In: Naeem M., Aftab T., Khan M. (eds) *Catharanthus roseus*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-51620-2_14
- Portal, R., Lameira, O., De Assis, R. M. A., & Medeiros, A. (2014). Caracterização fenológica da espécie *Catharanthus roseus* [L.] G. In *Embrapa Amazônia Oriental-Artigo em anais de congresso (ALICE)*. In: Seminário de iniciação científica, 18.; seminário de pós-graduação da Embrapa Amazônia Oriental, 2., 2014, Belém, PA. Anais. Belém, PA: Embrapa Amazônia Oriental, 2014. <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/994572/1/Pibic43.pdf>
- Rajagopal, T., Jemimah, I. A. A., Ponmanickam, P., & Ayyanar, M. (2015). Synthesis of silver nanoparticles using *Catharanthus roseus* root extract and its larvicidal effects. *Journal of environmental biology*, 36(6), 1283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688962/>
- Restrepo-Betancur, L. F. (2021). Migración en Sudamérica en los últimos treinta años. *El Ágora USB*, 21(1), 61-74. <https://doi.org/10.21500/16578031.5079>
- Sarrou, E., Chatzopoulou, P., Dimassi-Theriou, K., Therios, I., & Koularmani, A. (2015). Effect of melatonin, salicylic acid and gibberellic acid on leaf essential oil and other secondary metabolites of bitter orange young seedlings. *Journal of Essential Oil Research*, 27(6), 487-496. <http://dx.doi.org/10.1080/10412905.2015.1064485>
- Sharma, A., Verma, P., Mathur, A., & Mathur, A. K. (2018). Genetic engineering approach using early *Vinca* alkaloid biosynthesis genes led to increased tryptamine and terpenoid indole alkaloids biosynthesis in differentiating cultures of *Catharanthus roseus*. *Protoplasma*, 255(1), 425-435. <https://doi.org/10.1007/s00709-017-1151-7>
- Tafur, V., Tello, E. G., Rodríguez, D. T., Orellana, Y. G., & Borges, J. B. (2020). Uso medicinal del *Solanum nigrum* y su relación con la presencia de metabolitos secundarios. *Agroindustria, Sociedad y Ambiente*, 1(14), 158-176. <https://revistas.uclave.org/index.php/asa/article/view/2837>

Tiong, S. H., Looi, C. Y., Hazni, H., Arya, A., Paydar, M., Wong, W. F., ... & Awang, K. (2013). Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. *Molecules*, 18(8), 9770-9784. <http://www.mdpi.com/journal/molecules>

Zaman, M. A. K., Azzeme, A. M., Ramle, I. K., Normanshah, N., Shahrudin, N. A., Ahmad, S., & Abdullah, S. N. A. (2021). Prolonged incubation of callus on auxin herbicide 2, 4-D displayed significant effect on alkaloid production in callus of the woody medicinal plant *Polyalthia bullata*. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Plant*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s11627-021-10194-0>

Zhou, M. L., Shao, J. R., & Tang, Y. X. (2009). Production and metabolic engineering of terpenoid indole alkaloids in cell cultures of the medicinal plant *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (Madagascar periwinkle). *Biotechnology and applied biochemistry*, 52(4), 313-323. <https://doi.org/10.1042/BA20080239>