

Recherche d'agents antineoplastics parmi les plantes de la flore ethnopharmacologique de la Lituanie

Henneberg M.

Universitas Studiorum Polona Vilnensis rue Aguon 22, a.d. 823 2055 Vilnius (Lituanie) Email : brazis@uj.pfi.lt

Correspondance auteur : rue B. Polaka 3/113, 02-777 Varsovie (Pologne)

Mots clés : alcaloïde, antibiotique, cytotoxique, glycoside, polyacétylène, polyphénolic, saponin, sesquiterpène lactone, triterpène, Vilnius, Lituanie.

Introduction

La flore de la Lituanie est intéressante par sa biodiversité, et plus particulièrement par les espèces boréales devenues rares. Certaines sont connues pour leurs propriétés médicinales (Broda *et al.*, 1193 ; Muszyzski, 1927 ; Stasiulewicz, 1998 ; Wyzycki, 1845).

La richesse des traditions ethnopharmacologiques dans la région de Wilno/Vilnius découle de la présence depuis des siècles d'une population originaire de 3 ethnies : polonaise, lituanienne et biéloruthénienne. La région a été influencée, et l'est encore actuellement, à la fois par les cultures de l'Occident et de l'Europe orientale.

Parmi les 100 espèces natives, jusqu'à présent utilisées dans l'ethnopharmacologie de la région de Vilnius, nous avons choisi 10 plantes n'ayant pas encore été l'objet d'études, mais très appréciées pour les indications thérapeutiques traditionnelles, surtout contre le cancer. Certaines dénominations vernaculaires des plantes médicinales indiquent leurs qualités curatives : l'activité pharmacologique et l'indication thérapeutique.

Les espèces classées parmi les "Carcinostatica", se trouvent réparties dans différentes familles comme : Apiaceae, Cannabaceae, Crassulaceae, Liliaceae, Plantaginaceae, Pyrolaceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Saxifragaceae, Scrophulariaceae.

Le screening phytochimique préliminaire a été effectué.

Ensuite à partir de *Chimaphilla umbellata* (L.) W.P.C. Barton, on a découvert et isolé quelques naphthoquinones et triterpènes (Henneberg *et al.*, 1997) qui se montraient actifs - cytotoxiques - *in vitro*, par rapport aux cellules cancéreuses humaines de 6 lignées différentes.

Matériel et méthodes

Les herbes desséchées ont été achetées chez les herboristes aux marchés de Vilnius/Wilno.

Les plantes médicinales natives ont été cueillies dans leur habitat naturel, aux environs de Wilno. Les espèces ont été identifiées auprès des botanistes de l'Herbier de l'Université de Varsovie.

Un screening phytochimique a été réalisé par CCM et par les tests rapides pour la détection d'alcaloïdes et d'autres bases organiques. Un test a été effectué sur mini-colonnes de résine échangeuse d'ions. (Henneberg *et al.*, 1984)

La caractérisation et l'identification physico-chimique des composés isolés de *Chimaphilla umbellata* ont été réalisés par cristallisation (*m.p.*), HPLC et les méthodes spectroscopiques : IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR.

La cytotoxicité a été vérifiée par un test *in vitro* sur les cultures de cellules cancéreuses humaines de 6 lignées différentes : SW 707, A549, HU 1703, PL-3, HL60, BM.PC3

Screening phytochimique

1. Dans *Chimaphilla umbellata* ("Stanownik") on a démontré la présence de naphthoquinones et de triterpènes (Henneberg, 1997 ; Stasiulewicz, 1998).

2. Dans *Parnassia palustris* L. ("Serdecznik") : saponins, stéroïdes (réaction de Liebermann-Burchard positive) ; flavonoïdes, alcaloïdes. Probablement : glycosides - bufadiénolides (réaction Kedde



positive) (Broda *et al.*, 1996 ; Stasiulewicz, 1998). CCM pour les alcaloïdes : + (Stasiulewicz, 1998).

3. *Laserpitium latifolium* L., ("Stary db"), *Peucedanum palustre* (L.) Moench. et Truchziele contiennent de l'huile aromatique, dont les sesquiterpènes lactoniques, pinènes et d'autres terpènes (Appendino *et al.*, 1993 ; Parczewski *et al.*, 1961)

4. *Oenanthe phellandrium* Lam., syn. *Oenanthe aquatica* (L.) Poir ("Przewłoka Giersz") : huile aromatique dont le terpène b-phéllandrène (Henneberg *et al.*, 1984). Probablement un polyacétyle : oenanthotoxine

5. *Carlina acaulis* L. ("Pólnocnik") huile aromatique : polyacétyle, carlina-oxyde aux propriétés antibiotiques. En effet, cette plante est utilisée dans la région de Vilnius comme remède contre la grippe, pour les états inflammatoires des voies respiratoires supérieures. Les mêmes indications figurent aussi dans l'ethnopharmacologie des Pyrénées espagnoles (Vilar Perez *et al.*, 1992)

6. *Pulsatilla pratensis* (L.) Mill. (Sasanka-kowa) : le lactone protoanémone (Henneberg *et al.*, 1984)

7. *Pedicularis palustris* L. ("Przerwa") : probablement des alcaloïdes pyrrolizidiniques

8. *Paris quadrifolia* L. (Czworolist pospolity) : saponines, stéroïdes (Henneberg *et al.*, 1984).

9. *Sedum acre* L. ("Rozchodnik pryszczeniec") (Broda *et al.*, 1996 ; Henneberg *et al.*, 1984). Test rapide pour alcaloïdes sur mini-colonne ion-exchange +++ (Henneberg, 1984).

10. *Chelidonium majus* L. (Jaskółcze ziele) : alcaloïdes. Test rapide pour alcaloïdes sur mini-colonne ion-exchange +++ (Henneberg *et al.*, 1984).

11. *Comarum palustre* L. ("Czerwony bobownik") : tanins, (polyphénols) ; huile aromatique (Broda *et al.*, 1996).

Recherches physico-chimiques des substances cytotoxiques

De *Chimaphila umbellata*, on a isolé en général 10 substances, dont 5 dérivés naphthoquinones et 5 triterpènes. 8 composés sont originaux. On a établi leur structure, par les méthodes spectroscopiques. Voilà un exemple de spectres, pour un dérivé naphthoquinone que nous avons isolé. (Figures 1 et 2) (Henneberg *et al.*, 1997 ; Stasiulewicz, 1998).

Cristaux d'un naphthoquinone 68 – 79/1 sous microscope : aiguilles jaunes foncées sublimant en plates, M.p. : 158-159°C.

Cytotoxicité, test *in vitro* : l'extrait (lyophilisat) de la plante



Des sources du savoir aux médicaments du futur — From the sources of knowledge to the medicines of the future

Chimaphila umbellata et aussi 4 substances - dérivés de naphthoquinones et triterpènes isolés de cette herbe se montraient cytotoxiques *in vitro* (dans le système KB), vis à vis des cellules néoplastiques humaines de différentes lignées comme : SW 707, A549, Hu 1703 et PC -3 (Henneberg *et al.*, 1997 ; Stasiulewicz, 1998). Probablement ces substances auraient aussi des propriétés cytotoxiques contre les cellules de leucemia (HL 60) et mélanoma (BM) (Henneberg *et al.*, 1997 ; Stasiulewicz, 1998). L'un des dérivés triterpènes était le plus cytotoxique contre les cellules humaines du cancer de la prostate (PC - 3) / (Fig. 3).

Résultats

Plantes lituaniennes prometteuses comme remède carcinostatique potentiel

1. *Comarum palustre* (L.) Poir. ("Czerwony bobownik"), Rosaceae.
2. *Paris quadrifolia* (L.) (Czworolist pospolity), Liliaceae.
3. *Oenanthe aquatica* Poir. syn. *Oenanthe phellandrium* Lam. ("Przewłoka Giersz"), Apiaceae.
4. *Sedum acre* L. ("Rozchodnik Pryszczeniec") = "L'Herbe qui fait les boutons s'en aller", Crassulaceae.
5. *Pulsatilla pratensis* (L.) ("Sasanka LAKowa"), Ranunculaceae.
6. *Parnassia palustris* (L.) ("Serdecznik") = "Cardiotonic", Saxifragaceae.
7. *Laserpitium latifolium* ("Stary d_b") = "Le Chêne Vieux", Apiaceae.
8. *Chimaphila umbellata* (L.) W.P.C. Barton ("Stanownik") = "Régulateur", "Herbe - Panacée, qui établit "tout à sa place", "Remède pour le cancer", Pyrolaceae.
9. *Peucedanum palustre* (L.) Moench. ("Truchziele" ou Gorysz błotny = "Cadavre Herbe"), Apiaceae
10. *Pedicularis palustris* L. ("Przerwa") = Interrupteur", L'Herbe qui fait rompre la grossesse", "Abortifacient", Scrophulariaceae (F)
11. *Carlina acaulis* L. ("Pó_nocnik"), Compositaeae.

Conclusions

Dans la flore lituanienne, de la région de Vilnius/Wilno, il y a plusieurs espèces différentes indiquées, selon la tradition de l'ethnopharmacologie locale, anti-cancéreuses.

Le screening phytochimique a démontré que ces plantes sont riches en principes actifs potentiellement cytotoxiques, comme les naphthoquinones, sesquiterpènes, dont les lactones saponins, stéroïdes, bufadiénolides, alcaloïdes, polyacétyles, flavonoïdes.

Certaines d'entre elles ont des propriétés cytotoxiques. *Chimaphila umbellata* est actif *in vitro*, sur les cellules humaines cancéreuses de 4 lignées. Nous avons isolé 8 composés originaux dérivés de naphthoquinones et triterpènes.

La plupart des plantes étudiées sont d'espèces rares, certaines même sont protégées ; elles appartiennent à des biotopes fragiles (tourbière, marécages...).

Parmi ces 11 espèces, la majorité (1,2,3,6,9,10) pousse uniquement en terrain humide. Leur habitat naturel nécessite une attention toute particulière pour une gestion équilibrée afin de les préserver de leur disparition.

Il faut insister sur le fait que l'écologie et la santé publique sont liées.

Références

APPENDINO G., CRAVOTTO G., NANO G.M. (1993) Sesquiterpène lactone from *Laserpitium gallicum*, *Phytochemistry*, 33 (4), 883-886.

BRODA B., MOWSZOWICZ J. (1996) *Przewodnik do oznaczania roślin leczniczych, trujących i użytkowych* (Guide pour la détermination de plantes médicinales, toxiques et utilisables), Warszawa, Wyd. V., PZWL.

HENNEBERG M., WOZNIAK J. et al. (1984) An original "street test" for urine screening for morphine and its evaluation, *Alcohol and Alcoholism, International Journal of the Medicinal Council on Alcoholism*, 19 (4), 311-317.

HENNEBERG M., SKRZYDLEWSKA E. et al. (1984) *Warszawa, Zatrucia roślinami wyższymi i grzybami*, (Intoxications par les plantes et champignons), PZWL.

HENNEBERG M., STASIULEWICZ M., RADZIKOWSKI CZ., OPOLSKI A. et al. (1997) *Cytotoxic activity of the native plant used in ethnopharmacology of Vilnius region of Lithuania*, 11e International Congress of Ethnobotany 97, 12-17 October, Merida, Yucatan, Mexico.

MUSZYNSKI J. (1927) *Wileńskie zioła ludowe* (Les herbes populaires de Wilno), Warszawa, F.R. Herod: Red. Wiadomości Farmaceutyczne, (Informations Pharmaceutiques).

PARCZEWSKI A., RAJKOWSKI Z. (1961) *Materiały do poznania krajowych roślin z rodziny Umbelliferae* (Matériaux pour connaître des plantes du Pays, de la Famille Umbelliferae), Cz. III. Badanie olejku z owoców *Laserpitium latifolium* L., (Part III Recherche sur huile aromatique de fruits *Laserpitium latifolium* L.), *Dissertationes Pharmaceuticae* XIII, 1, 49-55.

STASIULEWICZ M. (1998) *Etnobotaniczne i etnofarmakologiczne studia nad roślinami używanymi w tradycyjnym ziołolecznictwie i zielarstwie Wileńszczyzny*, (Etudes ethnobotaniques et ethnopharmacologiques sur les plantes utilisées dans la phytothérapie traditionnelle et herborie de la région de Wilno / Vilnius), Thèse de Doctorat ès Sciences Pharmaceutiques, Poznań (Pologne), Faculté de Pharmacie, 1998.

VILAR PEREZ L. et al. (1992) *Plantas medicinales de Pireneo Aragonés*, Huesca, CSIC, Diputation de Huesca.

WYZYCKI J.G. (1845) *Zielnik ekonomiczno - techniczny*, Wilno Wyd. J. Zawadzki.

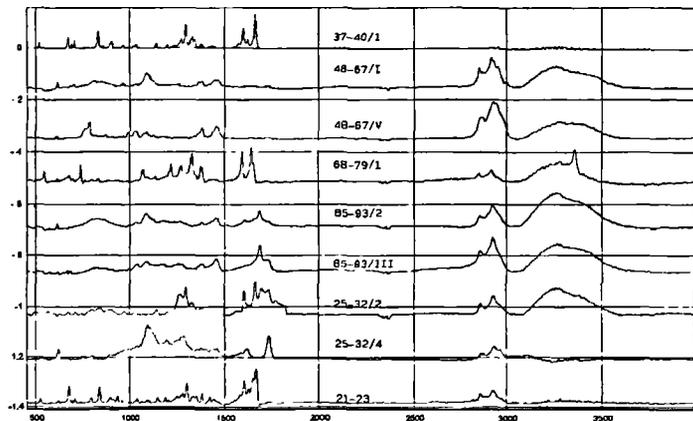


Figure 1

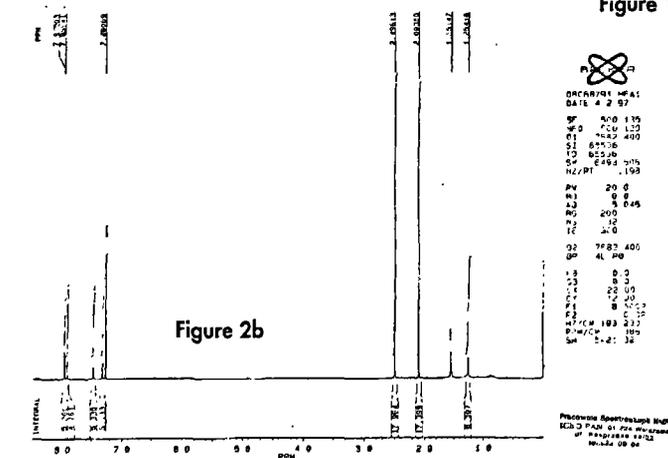


Figure 2b

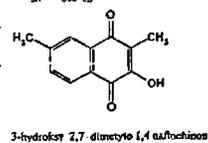
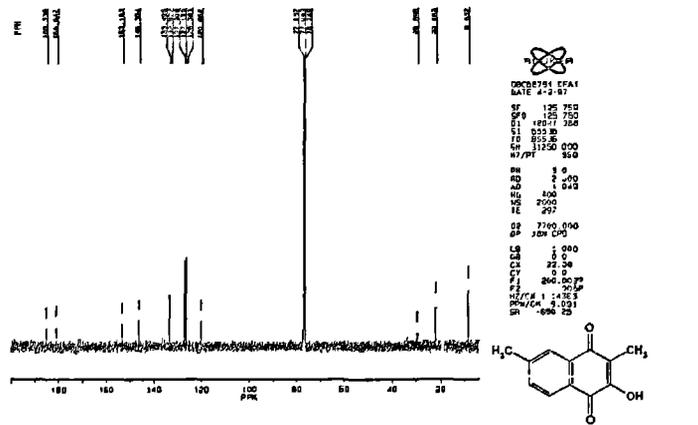


Figure 2a

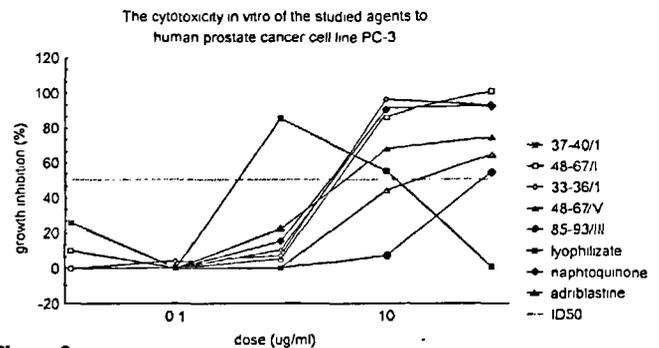


Figure 3