

Alcaloïdes quinoléiques à activité antitrypanosomale isolés des racines de *Waltheria indica*

Sylvian Cretton et al.*

Dans le cadre de la recherche de nouveaux composés antiparasitaires d'origine naturelle, des extraits préparés à partir de *Waltheria indica* ont fait l'objet d'un criblage sur des parasites des genres *Trypanosoma* et *Plasmodium*. Un extrait de racine a montré une forte activité antitrypanosomale.

Waltheria indica L. (Malvaceae) est largement répandue dans les régions tropicales et subtropicales du globe. Espèce buissonnante, elle peut atteindre jusqu'à 2 mètres de hauteur. En médecine traditionnelle, elle est utilisée en décoction, macération, mâchée ou directement appliquée sur les blessures.

Diverses affections sont traitées par cette plante: ulcères cutanés, rhumatismes, hémorroïdes, asthme, diarrhées et infections buccales [1]. Au Burkina Faso, les racines et les parties aériennes sont utilisées pour lutter contre la malaria, alors qu'au Niger et au Nigeria, les bergers donnent la plante au bétail comme tonique, ce qui suggère une hypothétique activité contre la maladie du sommeil [2].



En médecine traditionnelle, *Waltheria indica* est déjà utilisée pour traiter les ulcères cutanés, les rhumatismes, les hémorroïdes, l'asthme, les diarrhées et les infections buccales.

© David Eickhoff/Wikimedia

Dans le cadre de la recherche de nouveaux antiparasitaires d'origine naturelle, des extraits dichlorométhanique (DCM), méthanolique (MeOH) et aqueux ont été préparés à partir des racines et des parties aériennes de *Waltheria indica*.

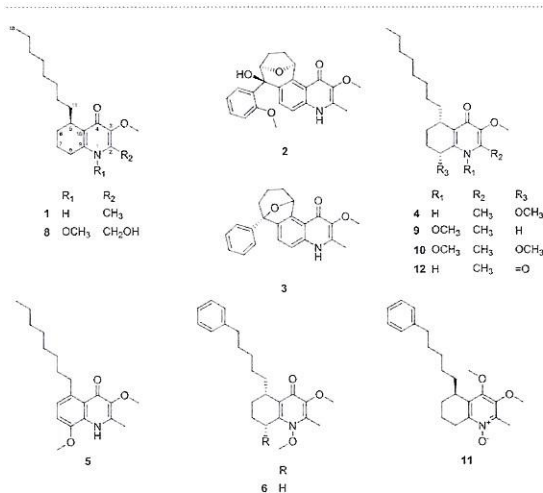


Figure 1. Douze alcaloïdes quinoléiques ont été isolés et identifiés

Les extraits ont fait l'objet d'un criblage sur des parasites des genres *Trypanosoma* et *Plasmodium*. L'extrait racinaire DCM a montré une forte activité inhibitrice ($IC_{50} = 0.74 \mu\text{g/ml}$) envers *Trypanosoma cruzi* et a donc été sélectionné pour un fractionnement et des recherches ultérieures.

1. Isolement bioguidé

Un fractionnement par chromatographie liquide à moyenne pression de l'extrait racinaire DCM a été effectué avec une colonne remplie de phase inverse C18. Les fractions actives sur le parasite ont ensuite été séparées par chromatographie liquide semi-préparative (C18) afin d'obtenir des produits purs.

2. Elucidation structurale

Douze alcaloïdes quinoléiques ont été isolés et identifiés comme suit: 8-deoxoantidesmone (1), waltheriones A et C (2,3), waltheriones E-L (4–11) et antidesmone (12) (voir figure 1). Les composés 4 à 11 sont de nouvelles molécules.

3. Activité antitrypanosomale

Les composés 6, 7 et 10 ont montré une forte inhibition sélective du parasite *Trypanosoma cruzi*. La cytotoxicité des alcaloïdes 1, 4, 6, 7, 9 et 10 envers la lignée cellulaire murine L-6 était relativement haute.



Sylvian Cretton, de l'Université de Genève, a reçu le Prix du meilleur poster en biologie pharmaceutique pour son poster «Antitrypanosomal Activity of Quinoline Alkaloids from the Roots of *Waltheria indica*». Cet Award était sponsorisé par Max Zeller Söhne AG.

¹ School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Quai Ernest-Ansermet 30, 1211 Geneva 4

² Division of Pharmaceutical Biology, University of Basel, Klingelbergstrasse 50, 4056 Basel

³ Department of Phytochemistry, Medicinal Plants and Drugs Research Institute, Shahid Beheshti University, G. C., Evin, Tehran, Iran

⁴ Plantasav, B.P. 10308 Niamey, Niger

⁵ Swiss Tropical and Public Health Institute, Socinstrasse 57, Basel

⁶ University of Basel, Petersplatz 1, 4003 Basel

* S. Cretton¹, L. Bréant¹, L. Pourrez², L. Marcourt¹, C. Ambuehl¹, R. Perozzo¹, S. Ebrahimi^{2,3}, M. Hamburger², S. Karimou⁴, M. Kaiser^{5,6}, M. Cuendet¹, P. Christen¹

Cependant, le composé **3** (waltherione C) a démontré une cytotoxicité plus faible (IC_{50} : 101 μM) comparée à son activité antitrypanosomale (IC_{50} : 1.93 μM), avec en conséquence un index de sélectivité supérieur à 50. Cet alcaloïde correspond donc aux critères d'activité de l'OMS pour être considéré comme un «hit» contre *T. cruzi* [3].

Conclusion et perspectives

La waltherione C a démontré une forte activité in vitro envers *T. cruzi*, ce qui encourage des recherches ultérieures afin de déterminer son mécanisme d'action et évaluer son activité in vivo. ■

Références

- [1] Zongo F. et al. J. Ethnopharmacol. 2013; 148: 14–26.
- [2] Bala A. Y. et al. Nigerian J. Basic Appl. Sci. 2009; 17: 257–264.
- [3] Nwaka S. and Hudson A. Nat. Rev. Drug Discov. 2006; 5: 941–955

Adresse de correspondance

Sylvian Cretton

E-Mail: Sylvian.Cretton@unige.ch

Posterpreise vom 7. Swiss Pharma Science Day

Chinolin-Alkaloide mit antitrypanosomaler Wirkung aus der Wurzel von *Waltheria indica* isoliert

Sylvian Cretton et al.*

Auf der Suche nach neuen natürlichen Antiparasitika wurden Extrakte von *Waltheria indica* an Parasiten der Gattungen *Trypanosoma* und *Plasmodium* gescreent. Ein Wurzelextrakt zeigte eine starke antitrypanosomale Wirkung.

Waltheria indica L. (Malvaceae) ist in tropischen und subtropischen Gegenden weit verbreitet. Die Pflanze bildet Büsche von bis zu zwei Metern Höhe. In der traditionellen Medizin wird sie als Dekokt, Mazerat, gekaut oder direkt auf die Wunde appliziert verwendet.

Verschiedene Krankheiten werden damit behandelt, so Hautulzera, Rheuma, Hämorrhoiden, Asthma, Diarrhoe und Infektionen im Mund [1]. In Burkina Faso werden sowohl die Wurzeln als auch die oberirdischen Teile im Kampf gegen Malaria eingesetzt, während in Niger und in Nigeria die Hirten die Pflanze dem Vieh als Tonikum verfüttern, was eine hypothetische Aktivität gegen die Schlafkrankheit suggeriert [2].

Auf der Suche nach neuen Antiparasitika natürlichen Ursprungs wurden Extrakte mit Dichlormethan (DCM), Methanol (MeOH) und Wasser aus den Wurzeln und den oberirdischen Pflanzenteilen von *Waltheria indica* hergestellt.

Die Extrakte wurden an Parasiten der Gattungen *Trypanosoma* und *Plasmodium* getestet. Der DCM-Wurzelextrakt zeigte eine starke inhibitorische Aktivität (IC_{50} = 0.74 $\mu g/ml$) gegenüber *Trypanosoma cruzi* und wurde daher für eine Fraktionierung und für weitere Untersuchungen ausgewählt.

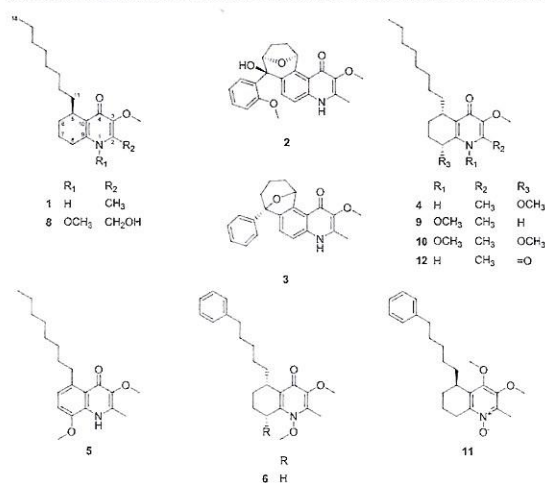


Abbildung 1. Zwölf Chinolin-Alkaloide wurden isoliert und identifiziert.

¹ School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Quai Ernest-Ansermet 30, 1211 Geneva 4

² Division of Pharmaceutical Biology, University of Basel, Klingelbergstrasse 50, 4056 Basel

³ Department of Phytochemistry, Medicinal Plants and Drugs Research Institute, Shahid Beheshti University, G. C., Evin, Tehran, Iran

⁴ Plantasav, B.P. 10308 Niamey, Niger

⁵ Swiss Tropical and Public Health Institute, Socinstrasse 57, Basel

⁶ University of Basel, Petersplatz 1, 4003 Basel

* S. Cretton¹, L. Bréant¹, L. Pourrez¹, L. Marcourt¹, C. Ambuehl¹, R. Perozzo¹, S. Ebrahimi^{2,3}, M. Hamburger², S. Karimou⁴, M. Kaiser^{5,6}, M. Cuendet¹, P. Christen¹



In der traditionellen Medizin wird *Waltheria indica* zur Behandlung von Hautulzera, Rheuma, Hämorrhoiden, Asthma, Diarrhoe und Mundinfektionen verwendet.

© David Eickhoff/Wikimedia

1. Bioassay-ausgerichtete Isolierung

Der DCM-Wurzelextrakt wurde durch Mitteldruck-Flüssigchromatographie mittels einer mit C18 Umkehrphase gefüllten Säule fraktioniert. Die gegen den Parasiten aktiven Fraktionen wurden danach zur Isolierung reiner Produkte mit semipräparativer Flüssigchromatographie (C18) separiert.

2. Struktur-Aufklärung

Es wurden zwölf Chinolin-Alkaloide isoliert und folgendermassen identifiziert: 8-Deoxoantidesmon (1), Waltherion A und C (2,3), Waltherion E-L (4–11) und Antidesmon (12) (s. Abb. 1). Bei den Komponenten 4 bis 11 handelt es sich um neu entdeckte Moleküle.

3. Antitrypanosomale Wirkung

Die Inhaltsstoffe 6, 7 und 10 zeigten eine starke und selektive Hemmung des Parasiten *Trypanosoma cruzi*. Die Zytotoxizität der Alkaloide 1, 4, 6, 7, 9 und 10 gegen die murine Zelllinie L-6 erwies sich als relativ hoch.

Dagegen zeigte die Komponente 3 (Waltherion C) eine schwächere Zytotoxizität (IC_{50} : 101 μ M) verglichen mit ihrer antitrypanosomalen Wirkung (IC_{50} : 1.93 μ M), was einem Selektivitätsindex von mehr als 50 entspricht. Dieses Alkaloid erfüllt daher die WHO-Wirkungskriterien, um als «hit» gegen *T. cruzi* betrachtet zu werden [3].

Konklusion und Perspektiven

Waltherion C hat in vitro eine starke Wirkung gegen *T. cruzi* gezeigt, was zu weiteren Untersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus und zur Evaluation der Wirkung in vivo ermutigt.

Referenzen

- [1] Zongo F. et al. J. Ethnopharmacol. 2013; 148: 14–26.
- [2] Bala A. Y. et al. Nigerian J. Basic Appl. Sci. 2009; 17: 257–264.
- [3] Nwaka S. and Hudson A. Nat. Rev. Drug Discov. 2006; 5: 941–955

Korrespondenzadresse

Sylvian Cretton
E-Mail: Sylvian.Cretton@unige.ch



Sylvian Cretton von der Universität Genf wurde der Preis für das beste Poster in pharmazeutischer Biologie für die Präsentation «Antitrypanosomal Activity of Quinolone Alkaloids from the Roots of *Waltheria indica*» zugesprochen. Der Award wurde von der Max Zeller Söhne AG gestiftet.