

Association Francophone pour l'Enseignement
et la Recherche en Pharmacognosie

**RAPPORT
D'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE
2012**



Université de Franche-Comté
Laboratoire de Pharmacognosie
EA 4267 Fonctions et Dysfonctions Epithéliales
UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques
19, rue Ambroise Paré – Bâtiment Socrate
25000 Besançon

Université de Rouen
Laboratoire de Pharmacognosie
UMR CNRS 6014 COBRA - IRCOF
UFR de Médecine et de Pharmacie
22 Bd Gambetta
76183 ROUEN

<http://www.aferp.univ-rennes1.fr/aferpnouveau/index.htm>

SOMMAIRE

Angers	1
Besançon	7
Bruxelles	12
Clermont-Ferrand	20
Dijon	24
Gif-sur-Yvette.....	30
Liège	35
Lille.....	40
Limoges	48
Lyon.....	52
Marseille	58
Montpellier	63
Nancy.....	67
Nantes.....	72
Paris Descartes	78
Paris Sud	88
Reims	99
Rennes	106
Rouen	112
Strasbourg	115
Toulouse	124
Tours	129
Valencia.....	133

ANGERS

SONAS Substances d'origine naturelle et analogues structuraux

UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé, 16 bd Daviers, 49045 ANGERS CEDEX 01

Directeur : Pr. Pascal Richomme

E-mail : pascal.richomme@univ-angers.fr ; Tél. 02 41 22 66 67 ; Fax 02 41 22 66 34

▪ COMPOSITION DU LABORATOIRE SONAS EN 2012

Enseignants chercheurs

- 4 professeurs : G. Bouet (Chimie générale), O. Duval (Chimie thérapeutique), P. Richomme (Pharmacognosie), D. Séraphin (Chimie organique)
- 8 maîtres de conférences dont 1 HDR : I. Baglin (Chimie thérapeutique), S. Derbré (Pharmacognosie), D. Guilet (Chimie analytique, HDR), J.-J. Helesbeux (Chimie organique), A. Landreau (Botanique), A. Schinkovitz (Pharmacognosie), A.-M. Le Ray (Pharmacognosie), S. Mallet (Chimie analytique)
- 2 ingénieurs d'études : M.-C. Aumond, D. Bréard (1,2 ETP)
- 11 doctorants
- 5 étudiants en master 2

▪ ENSEIGNANTS EN PHARMACOGNOSIE/BOTANIQUE/MYCOLOGIE EN 2012

Pascal RICHOMME, PR Pharmacognosie	pascal.richomme@univ-angers.fr
Séverine DERBRE, MCU Pharmacognosie	severine.derbre@univ-angers.fr
Anne LANDREAU, MCU Botanique	anne.landreau@univ-angers.fr
Anne-Marie Le RAY, MCU Pharmacognosie	anne-marie.leray@univ-angers.fr
Andréas SCHINKOVITZ, MCU Pharmacognosie	andreas.schinkovitz@univ-angers.fr

▪ ENSEIGNEMENTS DES ENSEIGNANTS EN PHARMACOGNOSIE/BOTANIQUE/MYCOLOGIE (NUMERUS CLAUSUS 2012 ANGERS = 75)

La formation est en cours de masterisation (système LMD) depuis Septembre 2011.

Au niveau de l'U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques et ingénierie de la santé d'Angers, les services de pharmacognosie et botanique ont la responsabilité des Enseignements suivants en 2012-2013 (heures enseignants) :

	Eq TD
- Pharmacognosie (FCB) (Niveau L3 : 22,5 h CM ; 7,5 h ED ; 18 h TP)	136 H
- Pharmacognosie (Enseignements coordonnés) (Niveau L3) (ED de recherche, TP coordonnés, CM dans les modules Douleur-Fièvre-Inflammation, Hépatogastro-entérologie)	104,5 H
- Botanique (PACES)	20 H
- Biodiversité (Niveau L2)	29 H
- Mycologie (28 h niveau L2, 36 h niveau L3, 10 h Master 2 VPO)	74 H
- Mycologie (4 ^e année Avant réforme)	52 H
- Phytothérapie/phytotoxicologie/aromathérapie (Master 2 Valorisation de la Pratique Officinale VPO : 18 h CM ; 14 h ED; 8 h Conseil à l'officine des thérapeutiques alternatives; 3 h Reconnaissances de plantes toxiques et médicinales)	
- U.E. optionnelles Mycologie L2S3	28,5 H
- U.E. optionnelles Plantes, santé, bien-être Partie 1 L2S4	28,5 H
- U.E. optionnelles Plantes, santé, bien-être Partie 2 L3S6	20 H
et participation aux Enseignements en M1 :	
- Biologie et Technologie du Végétal (BTV)	22 H
et participation aux Enseignements en M2 :	
- Polymères et principes actifs d'origine naturelle (P ² AON) :	84 H
- Altération des Systèmes Biologiques (ASB)	4,5 H
- Sciences Techniques et Ingénierie de la Santé (STIS)	9 H
- Chimie Fine, Matériaux Fonctionnels et NANosciences (CHIMANA)	18 H

▪ **THESES D'EXERCICE SOUTENUES EN 2012 SOUS LA DIRECTION D'ENSEIGNANTS CHERCHEURS EN PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE OU MYCOLOGIE**

- Geneslay Angélique. Intérêt des compléments alimentaires à base de plantes dans les régimes amaigrissants. Sous la direction de Derbré Séverine. Angers: Université Angers, 2012.
- Sfeir Julien. Place des huiles essentielles dans le traitement des angines à *Streptococcus pyogenes* Sous la direction de Derbré Séverine. Angers: Université Angers, 2012.
- Blandeau Eléonore. Etat des lieux du potentiel anticancéreux de neuf champignons macroscopiques. Sous la direction de Landreau Anne. Angers: Université Angers, 2012.
- Baillet Ophélie. Quelle place pour le complément alimentaire dans l'arthrose à l'officine. Sous la direction de Le Ray Anne-Marie. Angers: Université Angers, 2012.
- Drevillon Katia. Se soigner par les plantes de son jardin. Potentiels et limites. Sous la direction de Landreau Anne. Angers: Université Angers, 2012.

▪ **ACTIVITES DE RECHERCHE**

Au sein de la SFR 4207 Qualité et Santé du Végétal (QUASAV) et avec un fort adossement au pôle de compétitivité Vegepolys, les activités de recherche sont centrées sur la valorisation *sensu lato* des métabolites secondaires d'origine végétale. Ceci se traduit concrètement par différentes actions menées dans la recherche/caractérisation de nouvelles entités :

- antiglycoxydantes [développement méthodologique (tests), criblages et fractionnements bioguidés (Clusiaceae)...] et évaluation de leur potentiel thérapeutique, notamment dans le domaine des pathologies vasculaires inflammatoires.

- exploitables dans des systèmes alternatifs de protection des cultures [concepts de stimulateurs et/ou de potentialisateurs de défenses naturelles (antifongiques), nouveaux bactéricides et herbicides, mise au point d'un criblage insecticide automatisé par FRET...]

Ces thématiques sont plus particulièrement développées dans le cadre :

- d'études phytochimiques ciblées
- de synthèses (alcaloïdes, dérivés du phloroglucinol) et hémisynthèses organiques (tocotriénols)

▪ THÈSES DE DOCTORAT SOUTENUES EN 2012

Ghislain TSAGUE KENFACK (8 février 2012) : « Elaboration de monocouches auto-assemblées pour la spectrométrie de masse DIAMS — Synthèses et évaluations de matrices bithiophéniques en MALDI-TOF » Directeur. Denis SERAPHIN

Kusaï ALOMAR (18 juin 2012) : « Synthèse, caractérisation structurale de complexes de thiosemicarbazones, semicarbazones et oximes mono et bifonctionnelles d'aldéhydes thiophéniques avec des métaux de transition. Etude de propriétés biologiques ». Directeur : Gilles BOUET

Alexis LAVAUD (6 juillet 2012) : « Métabolites de Clusiaceae : une action sur l'endothélium vasculaire ? ». Directeur : David GUILLET

▪ PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES PARUES EN 2012

[1] Panlilio, B. G., Macabeo, A. P. G., Knorn, M., Kohls, P., Richomme, P., Kouam, S. F., Gehle, D., Krohn, K., Franzblau, S. G., Zhang, Q., Aguinaldo, M. A. M., 2012. A lanostane aldehyde from *Momordica charantia*. *Phytochemistry Letters* 5, 819-819.

[2] Séro, L., Calard, F., Sanguinet, L., Levillain, E., Richomme, P., Seraphin, D., Derbré, S., 2012. Synthesis and evaluation of naphthoic acid derivatives as fluorescent probes to screen advanced glycation end-products breakers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 22, 6716-6720.

[3] Mezhoud, S., Derbré, S., Ameddah, S., Mekkiou, R., Boumaza, O., Seghiri, R., Benayache, S., Richomme, P., Benayache, F., 2012. Antioxidant activity and chemical constituents of *Warionia saharae* Benth. & Coss. (Compositae) from Algeria. *Int. J. Med. Arom. Plants* 2, 509-513.

[4] Lecomte, M., Berruyer, R., Hamama, L., Boedo, C., Hudhomme, P., Bersihand, S., Arul, J., N'Guyen, G., Gatto, J., Guilet, D., Richomme, P., Simoneau, P., Briard, M., Le Clerc, V., Poupard, P., 2012. Inhibitory effects of the carrot metabolites 6-methoxymellein and falcarindiol on development of the fungal leaf blight pathogen *Alternaria dauci*. *Physiological and Molecular Plant Pathology* 80, 58-67.

[5] Alomar, K., Gaumet, V., Allain, M., Bouet, G., Landreau, A., 2012. Synthesis, crystal structure, characterisation, and antifungal activity of 3-thiophene aldehyde semicarbazone (3STCH), 2,3-thiophene dicarboxaldehyde bis(semicarbazone) (2,3BSTCH(2)) and their nickel (II) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 115, 36-43.

[6] Alomar, K., Gaumet, V., Allain, M., Richomme, P., Bouet, G., 2012. Complexes of thiophene-2,3 — dicarboxaldehyde bis (oxime) (2,3 BTCOH[2]) with nickel (II) and copper (II) : Synthesis, characterization, crystal structure of 2,3BTCOH(2). Rearrangement reaction with nickel(II) bromide. *Inorganica Chimica Acta* 392, 433-439.

[7] Magadula, J. J., Gatto, J., Mbwambo, Z., Derbre, S., Guilet, D., Richomme, P., 2012. Anti-AGEs activity screening of molecules isolated from Tanzanian clusiaceous species. *Planta Medica* 78,

1227-1228.

[8] Budan, A., Bellenot, D., Wident, M., Saunier, M., Chicoteau, P., Guilet, D., Richomme, P., 2012. Activities of extracts from saponin-containing plants on sheep erythrocytes, *Tetrahymena pyriformis* and Rumen protozoa. *Planta Medica* 78, 1228-1228.

[9] Derbré, S., Dang, B. T., Freuze, I., Guilet, D., Leray, A. M., Richomme, P., Seraphin, D., 2012. Identification of coumarins in DCM bark, leaf and fruit extracts from *Mammea neurophylla* (Calophyllaceae) by LC-PDA-MSn. *Planta Medica* 78, 1260-1260.

[10] Landreau, A., Bertrand, S., Simoes-Pires, C., Marcourt, L., Bach, T. D., Litaudon, M., Guilet, D., Richomme, P., Carrupt, P. A., Wolfender, J. L., 2012. Normal phase HPLC profiling of the acetylcholinesterase activity in apolar plant extracts. *Planta Medica* 78, 1262-1262.

[11] Schinkovitz, A., Kenfack, G. T., Seraphin, D., Levillain, E., Dias, M., Richomme, P., 2012. Selective detection of alkaloids in MALDI-TOF: the introduction of a novel matrix molecule. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 403, 1697-1705.

[12] Alomar, K., Helesbeux, J.-J., Allain, M., Bouet, G., 2012. Synthesis, crystal structure, and characterization of thiophene-3-carboxaldoxime complexes with cobalt(II), nickel(II) and copper(II) halides. *Journal of Molecular Structure* 1019, 143-150.

[13] Ferchichi, L., Derbre, S., Mahmood, K., Toure, K., Guilet, D., Litaudon, M., Awang, K., Hadi, A. H. A., Le Ray, A. M., Richomme, P., 2012. Bioguided fractionation and isolation of natural inhibitors of advanced glycation end-products (AGEs) from *Calophyllum flavoramulum*. *Phytochemistry* 78, 98-106.

[14] Olate, V. R., Pertino, M. W., Theoduloz, C., Yesilada, E., Monsalve, F., Gonzalez, P., Droguett, D., Richomme, P., Hadi, A. H. A., Schmeda-Hirschmann, G., 2012. New gastroprotective labdeneamides from (4S, 9 R, 10R) Methyl 18-carboxy-labda-8,13(E) — diene -15 — oate. *Planta Medica* 78, 362-367.

[15] Morel, S., Landreau, A., Van Hung, N., Derbre, S., Grellier, P., Le Pape, P., Pagniez, F., Litaudon, M., Richomme, P., 2012. Preparative isolation, fast centrifugal partition chromatography purification and biological activity of cajaflavanone from *Derris ferruginea* stems. *Phytochemical Analysis* 23, 152-158.

[16] Lavaud, A., Soleti, R., Hay, A.-E., Richomme, P., Guilet, D., Andriantsitohaina, R., 2012. Paradoxical effects of polyphenolic compounds from Clusiaceae on angiogenesis. *Biochemical pharmacology* 83, 514-523.

[17] Aissaoui, R., Nourry, A., Coquel, A., Thi Thanh Ha, D., Derdour, A., Helesbeux, J.-J., Duval, O., Castanet, A.-S., Mortier, J., 2012. ortho-lithium/magnesium carboxylate-driven aromatic nucleophilic substitution reactions on unprotected naphthoic acids. *Journal of Organic Chemistry* 77, 718-724.

[18] Ouchani, F., Devy, J., Rusciani, A., Helesbeux, J. J., Salesse, S., Letinois, I., Gras-Billart, D., Duca, L., Duval, O., Martiny, L., Charpentier, E., 2012. Targeting focal adhesion assembly by ethoxyfagaronine prevents lymphoblastic cell adhesion to fibronectin. *Analytical Cellular Pathology* 35, 267-284.

▪ BREVET

Dias, M., Levillain E., Richomme P., Schinkovitz A., Seraphin D. New Use for a Compound as a Matrix in the Specific Detection, Identification and/or Quantification of Alkaloids by MALDI-TOF Mass Spectrometry. PCT/FR2012/051687. Date de dépôt (CNRS/Université d'Angers) : 16 juillet 2012. Date de publication (WO2013/011234) : 24 janvier 2013.

▪ **CONFERENCES INVITES/COMMUNICATIONS ORALES**

Richomme, P. *et al.*, 2012. Anti-AGEs assay : An Example of Screening of Natural Compounds, The Modern Achievements in the Field of the Production and Processing Natural Food and its Quality Assessment , Russian-French International Conference, 27-28 avril, Krasnodar, Russie.

Séro, L. *et al.* 2012. Mise au point d'un criblage automatisé d'inhibiteurs de la formation des AGEs applicable aux extraits végétaux. 3e Journée Inter-régionale de Chimie Moléculaire et Thérapeutique, 12 juin, Le Mans, France.

Budan, A. *et al.*, 2012. Potential of Extracts from Saponin-Containing Plants to Decrease In Vitro Methane and Ammonia Productions in Ruminants, International Symposium on Emissions of Gas and Dust from Livestock, 10-13 juin, Saint-Malo, France.

Richomme, P. *et al.*, 2012. Trying to Improve Phytochemical Analysis, University of Izmir, EGE University, professeur invité, 13-20 juin, Izmir, Turquie.

Richomme, P. *et al.*, 2012. Accelerating Identification and Screening of Natural Products : Two Case Studies" : International Conference on Functional Molecules in Nature, 22-24 septembre, Nanjing, Chine.

Boisard, S. *et al.*, 2012. Polyphenolic Content and Pharmacological Potential of French BFA Propolis extracts, Apimondia Annual Congress, 22-25 octobre, Zhenjiang, Chine.

▪ **AUTRES PUBLICATIONS**

[1] S. Derbré, M.-V. Leclerc, Pratiques sportives, quels conseils en homéopathie et phytothérapie ? Actual. Pharm. 2012, 512, 45.

[2] C. Fraizier, S. Derbré, Prise en charge des troubles de la ménopause par les thérapeutiques alternatives. Actual. Pharm. 2012, 514, 37.

[3] S. Derbré, M.-V. Leclerc, Proposition de prise en charge de quelques symptômes du sevrage tabagique par les thérapeutiques alternatives. Actual. Pharm. 2012, 515, 41.

[4] S. Derbré, M.-V. Leclerc, Des thérapeutiques alternatives pour un voyage réussi. Actual. Pharm. 2012, 517, 45.

[5] S. Derbré, M.-V. Leclerc, Prise en charge alternative des douleurs articulaires. Actual. Pharm. 2012, 521, 38.

BESANÇON



19, rue Ambroise Paré – Bâtiment Socrate
25030 Besançon cedex

Equipe de recherche

Equipe "Fonctions et Dysfonctions Epithéliales"

Responsable : Pr. Alf Lamprecht

Equipe contractualisée, Equipe d'accueil EA 4267

Laboratoire

Pharmacognosie, Responsable : Pr. Françoise Bévalot

Composition du Laboratoire en 2012

Enseignants-chercheurs :

- Françoise Bévalot, Professeur (francoise.bevalot@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 61)
- Frédéric Muyard, Maître de Conférences, HDR (frederic.muyard@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 60)
- Corine Girard-Thernier, Maître de Conférences, HDR (corine.girard-thernier@univ-fcomte.fr / 03 81 66 55 59)
- Mélanie Bourjot, ATER (melanie.bourjot@univ-fcomte.fr / 03 81 6 55 37)

Personnel Technique : 1 contractuel

- Stéphane Fimbel, Adjoint technique (stephane.fimbel@univfcomte.fr / 03 81 66 55 37)

École Doctorale : ES = Environnements Santé, Bourgogne-Franche-Comté

Crédits : Université, Région, Ministère

Activité Scientifique :

1. Thèmes de recherche

◆ Etude de plantes médicinales à visée cardiovasculaire: Validation de l'utilisation traditionnelle, identification des composés actifs et étude toxicologique au niveau hépatique (dont interactions médicamenteuses)

Des études sont menées afin d'étudier les effets vasculaires de différents extraits de plantes traditionnellement utilisées pour traiter l'hypertension artérielle, *in vitro* et *in vivo*, en conditions normales et pathologiques, ainsi que les mécanismes impliqués, et afin de mettre en évidence par fractionnement bioguidé les molécules responsables de l'activité.

• Plantes anti-hypertensives de la Pharmacopée Ouïgoure

- dans le cadre de la thèse de M. François Senejoux financé par une bourse de la Région de Franche-Comté
- dans le cadre du Projet *Plantasafe* = programme de recherche Bio-Asie financé par le MAEE
- en collaboration avec l'Université Médicale du Xinjiang, Urumqi, Chine.

Plantes étudiées : *Ziziphora clinopodioides* (Lamiaceae) ; *Nitraria sibirica* (Nitrariaceae) ; *Echinops integrifolius* (Asteraceae)

• Plantes vasorelaxante / anti-hypertensives

- dans le cadre d'une collaboration avec l'université de Yaoundé 1 (Cameroun)
Plante étudiée : *Terminalia superba* (Combretaceae)

- dans le cadre d'une collaboration avec l'Université d' Athènes (Grèce)
Plante étudiée : *Olea europaeae* (Oleaceae)

- dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de Iasi (Roumanie).
Plante étudiée : *Heracleum sphondylium* (Apiaceae)

◆ Recherche de molécules d'origine naturelle ou hémisynthétique à propriétés inhibitrices d'arginase.

Au sein de notre équipe, il a été montré que la dysfonction endothéliale accompagnant l'hypertension artérielle essentielle impliquait une réduction de la production de monoxyde d'azote (NO) par compétition de substrat. Le NO est issu de la conversion de la L-arginine en L-citrulline par la NO synthase (NOS). La L-arginine est également le substrat de l'arginase qui hydrolyse l'arginine en ornithine et en urée et consomme donc de la L-arginine au détriment de la NO synthase. Un traitement chronique par un inhibiteur d'arginase, la N^ω-Hydroxynor-L-arginine (nor-NOHA), prévient le développement de l'hypertension, diminue la pression artérielle et restaure la production de NO endothélial. L'inhibition de cette enzyme constitue donc une nouvelle voie potentielle pour le traitement de l'hypertension artérielle. Les inhibiteurs actuellement disponibles ne sont pas utilisables en clinique (coût élevé, manque de sélectivité, absence d'étude toxicologique). L'arginase étant présente chez les plantes, il existe aussi, chez dans ces plantes, des substances modulatrices de cette enzymes. Par conséquent, la matière végétale constitue une source privilégiée pour la recherche de nouvelles molécules à propriétés inhibitrices d'arginase. Le tournesol, *Helianthus annuus*, contiendrait un inhibiteur d'arginase dérivés de l'acide chlorogénique. Notre but est donc :

- D'isoler, par le biais d'un fractionnement bioguidé, à partir de tourteaux de Tournesol (*Helianthus annuus*), des dérivés de l'acide chlorogénique, actifs sur l'arginase, ainsi que d'autres dérivés potentiellement actifs ; réaliser la synthèse et l'hémisynthèse de divers composés polyphénoliques, notamment dérivés de l'acide chlorogénique et du picéatannol, et évaluer l'activité inhibitrice d'arginase des différentes molécules ainsi obtenues.

2. Collaborations

- France : Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif-sur-Yvette
(Dr F. Guéritte, Dr M. Litaudon)
- Grèce : Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie d'Athènes
(Pr. A.L. Skaltsounis)
- Thaïlande: Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University (Phitsanulok, Thaïlande)
(Dr. K. Ingkaninan, Dr. K. Chootip, Dr. D. Pekthong)
- Chine: Xinjiang Medical University, (Urumqi, Chine)
(Pr. P. Kerram)
- Cameroun : Département de Biologie et Physiologie Animales (Pr. T. Dimo)
Département de Chimie Organique (Pr J. Mbafor)
Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I (Cameroun)
- Roumanie: Department of Biochemistry and c Department of Pharmacology
"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy (Iași, Roumanie)
(Pr. R. Cuciureanu)

3. Production scientifique

Publications internationales

Senejoux F., Demougeot C., Kerram P., Aisa H.A., Berthelot A., Bévalot F., Girard C.
Bioassay-guided isolation of vasorelaxant compounds from *Ziziphora clinopodioides* Lam. (Lamiaceae).
Fitoterapia (2012) 83:377–382.

Senejoux F., Girard-Thernier C., Berthelot A., Bévalot F., Demougeot C.
New insights in the mechanisms of the vasodilating effects of apocynin in rat thoracic aorta.
Fundamental & Clinical Pharmacology (2012) En ligne depuis le 11 janvier 2012
doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.01025.x

Senejoux F., Demougeot C., Karimov U., Muyard F., Kerram P., Aisa H.-A., Girard-Thernier C.
Chemical constituents from *Echinops integrifolius*.
Biochemical Systematics and Ecology (2013) 47:42-44.

Senejoux F., Demougeot C., Cuciureanu M., Cuciureanu R., Berthelot A., Bévalot F., Girard-Thernier C.
Vasorelaxant effects and mechanism of action of *Heracleum sphondylium* L. (Apiaceae).
J. Ethnopharmacol. (2013) 147 :536-539.

4. Activités pédagogiques : thèse de doctorat en pharmacie

L'élimination des endotoxines: Un enjeu majeur dans la purification des produits d'origine fermentaire.
Benjamin Maître (direction: Frédéric Muyard)

Les piments: Etude générale, perspectives thérapeutiques et utilisation actuelle dans le traitement des douleurs neuropathiques.
Tiffany Stéphan (direction: Frédéric Muyard)

Projet d'élaboration d'un jardin de plantes médicinales à but thérapeutique au Sénégal.
Marie-Jeanne Garnier (direction: Frédéric Muyard)

Cônes, conotoxines et intérêts thérapeutiques.
Marie-Laurence Mariet (direction: Corine Girard-Thernier)

Les plantes de l'anxiété et de la dépression légère à modérée.
Emilie Bruckert (direction: Corine Girard-Thernier)

Analyse phytochimique d'un extrait chlorométhylénique des écorces de tronc de *Terminalia superba* (Combretaceae), plante camerounaise anti-hypertensive.
Marion Gérardin (direction: Corine Girard-Thernier)

Pueraria lobata (Willd.) Ohwi (Fabaceae), le Kudzu: intérêt dans la lutte contre l'alcoolisme.
Adeline Bienfait (direction: Corine Girard-Thernier)

Etude bibliographique d'une plante emblématique du massif alpin: l'edelweiss, *Leontopodium alpinum* Cass. Asteraceae.
Fannie Robbe (direction: Corine Girard-Thernier)

Les arômes: molécules de toutes les saveurs.
Marine Churie (direction: Corine Girard-Thernier)

Le karkadé : *Hibiscus sabdariffa* (Malvaceae)
Marion Pépin (direction: Corine Girard-Thernier)

BRUXELLES

Pharmacognosy (GNOS)

QUETIN-LECLERCQ Joelle



Bâtiment Ehrlich - Tour 72 –
3ème étage
Avenue E. Mounier, UCL B1.72.03
B - 1200 Brussels
Phone 32 2 764 72 54 (direct)
32 2 764 72 30 (Sec.)
Fax : 32 2 764 72 53
E-mail : joelle.leclercq@uclouvain.be

Post-Doctoral fellows:
3 FTE

BERO J.
BONY E.
LAUTIE E.

PhD Students:

4.5 FTE
BEAUFAY C.
CATTEAU L.
DE SOUSA DIAS A. L.
HAGE S.
LORENT J.

Adm. & Techn. Staff:

1.87 FTE
BRAMS A.
COLAK R.
FAYT M-C.
GELDERS F.
HAYOT M-Y.
HERENT M-F.
MOURGUES C.
VAN HELLEPUTTE J-P.

a) Research themes and objectives



A/ Introduction

Pharmacognosy implies multidisciplinary studies to identify new drug candidates (pure compounds or extracts) or new leads from natural origin and control their quality.

Our laboratory, created in 1996, chose to focus on plants used in traditional medicine to:

1. Evaluate the activities of crude extracts from traditional medicinal plants and obtain data to support their traditional uses, their indications and analyse potential toxicities.
2. Isolate and identify bioactive compounds which could constitute new prototypes for drug development and analyse their modes of action.
3. Control their quality to limit adulterations and standardise treatments.

To allow these researches, we developed an expertise in purification, structure determination of compounds from complex matrix and development of quantification validated methods, while most of the pharmacological experiments are realised in collaboration with teams having expertise in the selected biological activities.

Our future research will mainly focus on antiparasitic, antimicrobial and anticancer activities for which a majority of available drugs are natural substances or derivatives.

B/ Research objectives and results



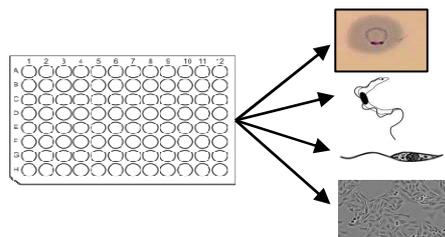
Keetia leucantha



Acanthospermum hispidum

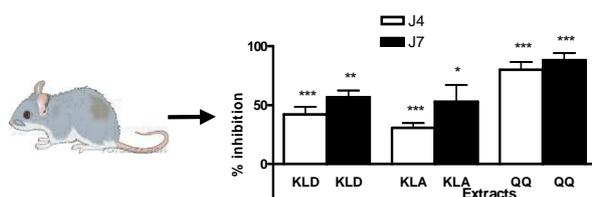
1/ Crude extracts evaluations

Plants used in traditional medicine in different countries are obtained through research collaborations (Marocco, Benin, Congo Democratic Republic, Rwanda, Madagascar, Mauritius in Africa, Vietnam in Asia, Peru, Bolivia and Brazil in South America). The first step is the selection on an ethnopharmacological basis and a literature survey. Different extracts are prepared and pharmacologically evaluated according to their traditional use(s). Several properties are evaluated in collaboration with other teams who developed suitable pharmacological tests (LDRI or other UCL or Belgian partners): antimicrobial, cytotoxic, anti-angiogenic, anti-inflammatory, antihypertensive, anticoagulant, antioxidant and antiparasitic activities, as well as inhibition of A Beta formation. Crude extracts are first evaluated by *in vitro* tests and their toxicity assessed on cancer and non-cancer cell lines.



The originality of our works is that we do not just realize screenings. Experiments are also performed on some of the extracts to analyse their possible targets and the most promising ones are also tested *in vivo* to assess the activity and eventual toxicity.

Several extracts possessing biological activities *in vitro* were identified (cfr publications). The modes of action on possible targets were analysed, for example the activity of an extract of *Keetia leucantha* on different forms of trypanosomas showing a possible effect on glycolysis, the inhibiting effect of *Pterocarpus erinaceus* extracts on γ -secretase, an enzymatic complex responsible for A-Beta formation, or the effect of *Croton zambesicus* or *Marrubium vulgare* extracts on voltage dependent calcium channels. The activity of the most interesting extracts were analysed *in vivo*. The mode of administration is chosen according to the nature of the extract but most of them were given by oral route and the activity, but also possible toxicity, were investigated. Results show that extracts of *Croton zambesicus* and *Marrubium vulgare* showed, *in vivo*, antihypertensive properties but some extracts of *Croton zambesicus* also showed toxicities. Extracts of *Keetia leucantha* and *Acanthospermum hispidum* proved to have antimalarial activities on mice infected with *Plasmodium berghei*.



2/ Isolation and structure identification of bioactive natural compounds

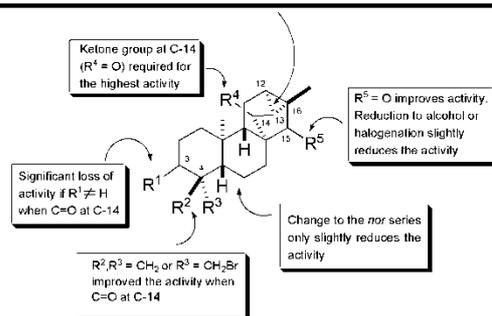
Plant extracts having interesting *in vitro* and/or *in vivo* activities are subject to bio and chimio guided fractionation to identify active constituents which could constitute new leads for further developments.

Fractions obtained by different chromatographic methods are evaluated and active ones analyzed by LC-MS to identify well known compounds (based on retention times and MSⁿ spectra, collaboration with MASSMET plateforme) and further purified to isolate unidentified substances. Structural identification is based on UV, IR, SM, 1D and 2DNMR spectra.



Once structures are identified, we realize further experiments in collaboration with specialized teams to determine their targets and modes of actions and compare their activities with related natural or (semi)-synthetic compounds to assess structure-activity relationships.

Cleavage of the C12-C13 cyclopropane bond reduces activity by 50% for *nor*-trachylobanes when C=O at C-14. The C13-C16 cyclopropane bond may be cleaved without significant loss of activity



Structure-activity relationships for the vasorelaxant activity of trachylobanes

In addition to known compounds, we identified several new molecules which are found for the first time in plants. Among them, we can point out diterpenes isolated from *Croton zambesicus*. Some of these diterpenes have been shown by our team to possess cytotoxic and pro-apoptotic properties but others relax significantly rat aorta contracted by KCl. Comparison of the cytotoxic and vasorelaxant activities of isolated molecules and synthetic analogues indicates that both effects are not linked. We also determined some structure-activity relationships for the vasorelaxant effect. Targets were identified as voltage-dependent calcium channels. Alkaloids inhibiting topoisomerase I were identified in *Cassythia filiformis*. Synthetic derivatives were prepared in Spain and were also shown to possess antimalarial properties with a high selectivity index. Structure-activity relationships have been studied and a patent has to be taken.

In the antiparasitic domain, we identified several antitrypanosomal terpenic compounds, some of them inhibiting trypanosomal GADPH activity, a key enzyme of glycolysis, a process vital for trypanosoma development during its human

cycle. Experiments are in progress to analyze the mode of action of new triterpenic derivatives on Plasmodium.

The physico-chemical interactions of natural saponins with cholesterol and biological membranes is studied in collaboration with the team of M.P. Mingeot (FACM-LDRI) and new results were obtained which could explain several activities of this class of compounds.

3/ Quality control and analytical validated methods development

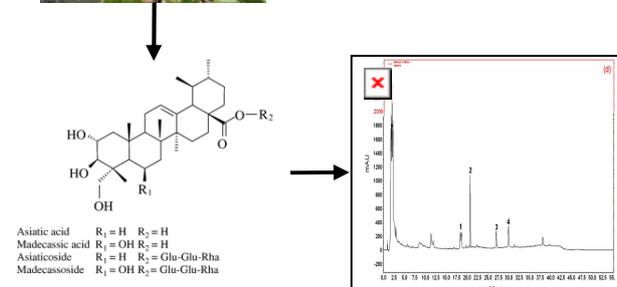
The third part of our research is to develop and validate analytical methods to identify and quantify natural compounds in complex media (crude extracts, cells, biological fluids,...).

Analytical methods are useful:

- To control the quality of plant preparations
- To increase the yields and/or the quality of productions by studying the effects of growth/cultivating/harvesting conditions on the active molecules contents of plants.
- To analyze the mode of action, resorption and/or metabolism of natural substances.

Methods to identify by LC-MS and quantify several types of bio active molecules by GC-FID, GC-MS, LC-UV or LC-MS in crude extracts (particularly alkaloids, mono-, di-, triterpenes, steroids and flavonoids) were developed and validated in collaboration, for LC-MS, with Massmet plateforme.

The laboratory is also officially agreed (by the Federal Agency for Medicine and Health Products) for the quality control of drugs.



b) Research projects and research strategies for the next five years

In the next five years, we will particularly focus on antiparasitic, anti-angiogenic, anticancer and antimicrobial activities, on multi-resistant strains (collaboration with F. Van Bambeke-LDRI) or reversing this resistance.

We also plan to determine the targets of active compounds and the *in vivo* effects of plants having *in vitro* activities to obtain information on their benefit/risk ratio.

We will also develop methods to rapidly identify and/or quantify several natural compounds in plants or biological fluids to control the quality of "improved traditional medicines" sold in Africa and realise pharmacokinetic studies of extracts or purified compounds.

c) [Publications](#)

2012

Kpadonou Kpoviessi B., Yayi L.E., Kpoviessi D.S.S., Gbaguidi F., Yehouenoud B., Quetin-Leclercq J., Figueredoe G., Moudachirou M., Accrombessi G.C.

Chemical Variation of Essential Oil Constituents of *Ocimum gratissimum* L. from Benin, and Impact on Antimicrobial Properties and Toxicity against *Artemia salina* Leach Chemistry & biodiversity 9 (2012) : 139-150 [Journal Impact Factor: 1.804 (in 2011)]

Ganfou H., Bero J., Tchinda A.T., Gbaguidi F., Gbenou J., Moudachirou M., Frédéric M., Quetin-Leclercq J.

Antiparasitic activities of two sesquiterpenic lactones isolated from *Acanthospermum hispidum* D.C. J. Ethnopharmacol., 141 (2012) : 411– 417. [Journal Impact Factor: 3.014 (in 2011)]

Glinma B., Kpoviessi D.S.S., Gbaguidi F.A., Kapanda C.N., Bero J., Quetin-Leclercq J., Moudachirou M., Poupaert J., Accrombessi G.C.

Synthesis, Characterization, trypanosomal activities on *Trypanosoma brucei brucei* and toxicity against *Artemia salina* Leach of n(4)-aryl semicarbazones and thiosemicarbazones Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 4 (2012) : 1016-1021

Lautié E., Rozet E., Hubert P., Quetin Leclercq J.

Quantification of rotenone in seeds of different species of yam bean (*Pachyrhizus* sp.) by a SPE HPLC–UV method Food Chemistry 131(4) (2012): 1531- [Journal Impact Factor : 3.655 (in 2011)]

Rafamantanana M.H., Debrus B., Raelison G.E., Rozet E., Lebrun P., Uverg-Ratsimamanga S., Hubert Ph., Quetin-Leclercq J.

Application of design of experiments and design space methodology for the HPLC-UV separation optimization of aporphine alkaloids from leaves of *Spirospermum penduliflorum* Thouars. J. Pharm. Biomed. Anal., 62 (2012): 23-32 [Journal Impact Factor: 2.967 (in 2011)]

Rivière C., Nguyen T. H. V., Nguyen N. H., Dejaegher B., Tistaert C., Kiem P.V., Vander Heyden Y., Minh C. V., Quetin-Leclercq J.

N-methyl-5-carboxamide-2-pyridone from *Mallotus barbatus*: A chemosystematic marker of the *Euphorbiaceae* genus *Mallotus* Biochem. Syst. Ecol., 44 (2012): 212-215 [Journal Impact Factor: 0.931 (in 2011)]

Tistaert C., Dejaegher B., Chataigné G., Rivière C., Hoai N.N., Van M.C., Quetin-Leclercq J., Vander Heyden Y.

Potential antioxidant compounds in *Mallotus* species fingerprints. Part II: fingerprint alignment, data analysis and peak identification. Anal. Chim. Acta., 721 (2012): 35-43 [Journal Impact Factor : 4.555 (in 2011)]

Rakotoniriana E.F., Chataigné G., Raelison G., Rabemanantsoa C., Munaut F., El Jaziri M., Uverg-Ratsimamanga S., Marchand-Brynaert J., Corbisier A.-M., Declerck S., Quetin-Leclercq J.

Characterization of an endophytic whorl-forming *Streptomyces* from *Catharanthus roseus* stems producing polyene macrolide antibiotic.

Can. J. Microbiol. 58 (2012) 617-627 [Journal Impact Factor: 1.363 (in 2011)]

Zime-Diawara H., Dive G., Piel G., Moudachirou M., Frederich M., Quetin-Leclercq J., Evrard B.

Understanding the interactions between artemisinin and cyclodextrins: spectroscopic studies and molecular modeling. J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 78 (2012) 305–315 [Journal Impact Factor: 1.886 (in 2011)]

Tistaert C., Chataigné G., Dejaegher B., Riviere C., Nguyen Hoaic N., Chau Van M., Quetin-Leclercq J., Vander Heyden Y.

Multivariate data analysis to evaluate the fingerprint peaks responsible for the cytotoxic activity of *Mallotus* species Journal of Chromatography B, 910 (2012) 103– 113 [Journal Impact Factor: 3.057 (in 2011)]

Dias A.L.S., Rozet E., Chataigné G., Oliveira A.C., Rabelo C.A.S., Hubert Ph., Rogez H., Quetin-Leclercq J.

A rapid validated UHPLC–PDA method for anthocyanins quantification from *Euterpe oleracea* fruits Journal of Chromatography B, 907 (2012) 108– 116 [Journal Impact Factor: 3.057 (in 2011)]

Thiangthum S., Dejaegher B., Goodarzi M., Tistaert C., Gordien A.Y., Nguyen Hoai N., Chau Van M., Quetin-Leclercq J., Suntornsuk L., Vander Heyden Y.

Potentially antioxidant compounds indicated from *Mallotus* and *Phyllanthus* species fingerprints Journal of Chromatography B, 910 (2012) 114– 121 [Journal Impact Factor: 3.057 (in 2011)]

Rakotoniriana E.F., Rafamantanana M., Randriamampionona D., Rabemanantsoa C., Uverg-Ratsimamanga S., El Jaziri M., Munaut F., Corbisier A.M., Quetin-Leclercq J., Declerck S.

Study in vitro of the impact of endophytic bacteria isolated from *Centella asiatica* on the disease incidence caused by the hemibiotrophic fungus *Colletotrichum higginsianum* Antonie van Leeuwenhoek, DOI 10.1007/s10482-012-9791-2 [Journal Impact Factor: 2.091 (in 2011)]

Hollebeek S., Winand J., Hérent M.F., During A., Leclercq J., Larondelle Y., Schneider Y.J.

Anti-inflammatory effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) husk ellagitannins in Caco-2 cells, an *in vitro* model of human intestine Food & Function 3(8)(2012) 375-385 [Journal Impact Factor: 1.179]

2011

Tistaert C., Dejaegher B., Chataigné G., Van Minh C., Quetin-Leclercq J., Vander Heyden Y.

Dissimilar chromatographic systems to indicate and identify antioxidants from *Mallotus* species Talanta, 83, 1198-1208. [Journal Impact Factor: 3.722 (in 2010)]

Bero J., Quetin-Leclercq J.

Natural Products and Tropical Diseases. Planta Medica, 77(6), 571. [Journal Impact Factor: 2.369 (in 2010)]

Yemoa A., Gbenou J., Affolabi D., Moudachirou M., Bigot A., Anoganou S., Portaels F., Quetin-Leclercq J., Martin A.

Buruli Ulcer: a Review of In vitro Tests to Screen Natural Products for Activity against *Mycobacterium ulcerans* Planta Medica, 77(6), 641-646. [Journal Impact Factor: 2.369 (in 2010)]

Bero J., Quetin-Leclercq J.

Natural Products Published in 2009 from Plants Traditionally Used to Treat Malaria Planta Medica, 77(6), 631-640. [Journal Impact Factor: 2.369 (in 2010)]

Gonzalez-Diaz H., Prado-Prado F., Sobarzo-Sanchez E., Haddad M., Maurel Chevalley S., Valentin A., Quetin-Leclercq J., Dea-Ayuela M. A., Teresa Gomez-Munios M., R.Munteanu C., Torres-Labandeira J. J., Garcia-Mera X., Tapia R.A., Ubeira F. M.

NL MIND-BEST: A web server for ligands and proteins discovery—Theoretic-experimental study of proteins of *Giardia lamblia* and new compounds active against *Plasmodium falciparum*

Journal of Theoretical Biology, 276, 229–249. [Journal Impact Factor: 2.371 (in 2010)]

Pieters S., Tistaert C., Alaerts G., Bodzioch K., Mangelings D., Dejaegher B., Rivière C., Nguyen Hoai N., Chau Van M., Quetin-Leclercq J., Vander Heyden Y.

Pressurized capillary electrochromatography in a screening for possible antioxidant molecules in *Mallotus* fingerprints: Challenges, potentials and prospects

Talanta, 83, 1188–1197. [Journal Impact Factor: 3.722 (in 2010)]

Fatondji H.R., Gbaguidi F., Kpoviessi S., Bero J., Hannaert V., Quetin-Leclercq J., Poupaert J., Moudachirou M. Accrombessi G.C.

Synthesis, characterization and trypanocidal activity of some aromatic thiosemicarbazones and their 1,3,4-thiadiazolines derivatives

African Journal of Pure and Applied Chemistry, 5(1), 59-64. [Journal Impact Factor: 2.128 (in 2010)]

Hong V.N.T., Rivière C., Hong Q. T., Chataigné G., Hoai N.N., Dejaegher B., Tistaert C., Kim T. N.T., Van K. P., Vander Heyden Y., Van M. C., Quetin-Leclercq J.

Identification by LC-ESI-MS of Flavonoids Responsible for the Antioxidant Properties of *Mallotus* Species from Vietnam. Natural Products Communications, 6(6), 813-818. [Journal Impact Factor: 0.894 (in 2010)]

Kpoviessi D.S.S., Gbaguidi F. A., Kossouh C., Agbani P., Yayi-Ladegan E., Sinsin B., Moudachirou M., Accrombessi G. C., Quetin-Leclercq J.

Chemical composition and seasonal variation of essential oil of *Sclerocarya birrea* (A. Rich.) Hochst subsp *birrea* leaves from Benin

Journal of Medicinal Plants Research, 5(18), 4640-4646. [Journal Impact Factor: 0.879 (in 2010)]

Nguyen H.N., Phan V.K., Ninh K.B., Nguyen P.T., Nguyen X.N., Nguyen X.C., Tistaert C., Dejaegher B., Vander Heyden Y., Quetin-Leclercq J., Do T.T., Chau V.M.

Chemical constituents of *Mallotus macrostachyus* growing in Vietnam and cytotoxic activity of some cycloartane derivatives. Phytochemistry Letters, 4, 348–352. [Journal Impact Factor: 1.364 (in 2010)]

Ganse H., Gbaguidi F., Aminou T., Zime H., Moudachirou M., Quetin-Leclercq J.

Développement et validation d'une méthode quantitative de dosage par Chromatographie Liquide à Haute Performance Ultra-violet (CLHP-UV) de l'artémisinine dans *Artemisia annua* cultivé au Bénin

Int. J. Biol. Chem. Sci., 5(1,) 142-149.

Yayi E., Kpoviessi D.S.S., Gbaguidi F., Kpadonou-Kpoviessi B.G.H., Gbenou J., Jolivalt C., Moudachirou M., Accrombessi G.C., Quetin-Leclercq J.

Variation diurne de la composition chimique et influence sur les propriétés antimicrobiennes de l'huile essentielle d'*Ocimum canum* Sims cultivé au Bénin

Glinna B., Kpoviessi D.S.S., Fatondji R.H., Gbaguidi F. A., Kapanda C. N., Bero J., Lambert D. M., Hannaert V., Quetin-Leclercq J., Moudachirou M., Poupaert J., Accrombessi G. C.

Synthesis, characterization and anti-trypanosomal activity of R-(-) carvone and arylketones-thiosemi carbazones and toxicity against *Artemia salina* Leach.

Journal of Applied Pharmaceutical Science, 01(08), 65-70.

Bero J., Hannaert V., Chataigné G., Hérent M.F., Quetin-Leclercq J.

In vitro antitypanosomal and antileishmanial activity of plants used in Benin in traditional medicine and bio-guided fractionation of the most active extract.

J. Ethnopharmacol., 137, 998-1002. [Journal Impact Factor: 2.466 (in 2010)]

Zime Diawara H.Z., Gbaguidi F., Evrard B., Quetin-Leclercq J., Moudachirou M., Debrus B., Hubert P., Rozet E.

Validation, transfer and measurement uncertainty estimation of an HPLC-UV method for the quantification of artemisinin in hydro alcoholic extracts of *Artemisia annua* L.

J. Pharm. Biomed. Anal., 56, 7-15. [Journal Impact Factor: 2.723 (in 2010)]

Selected publications

Hage S., Kienlen-Campard P., Octave J.N., Quetin-Leclercq J.

In vitro screening on β -amyloid peptide production of plants used in traditional medicine for cognitive disorders.

J. Ethnopharmacol., 131, 585-591. [Journal Impact Factor : 2.322 (in 2009)]

Bacelli C., Martinsen A., Morel N., Quetin-Leclercq J.

Vasorelaxant activity of essential oils from *Croton zambesicus* and some of their constituents

Planta Med., 76, 1506-1511 [Journal Impact Factor : 2.037 (in 2009)]

Rivière C., Van Nguyen T.H., Pieters L., Dejaegher B., Vander Heyden Y., Van M.C., Quetin-Leclercq J.

Polyphenols isolated from antiradical extracts of *Mallotus metcalfianus*.

Phytochemistry, 2009, 70, 91-99. [Journal Impact Factor: 2.322 (in 2008)]

Portet B., Fabre N., Rozenberg R., Habib-Jiwan J.L., Moulis C., Quetin-Leclercq J.

Analysis of minor flavonoids in *Piper hostmannianum* var *berbicense* using liquid chromatography coupled with atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry.

J. Chromatogr. A, 2008, 1210, 45-54. [Journal Impact Factor: 3.641 (in 2007)]

Bacelli C., Navarro I., Block S., Abad A., Morel N., Quetin-Leclercq J.

Vasorelaxant activity from *Croton zambesicus* and synthetic trachylobanes and their structure-activity relationships.

J. Nat. Prod., 2007, 70(6), 910-917. [Journal Impact Factor: 2.418 (in 2006)]

Hoet S., Pieters L., Muccioli G., Habib-Jiwan J.L., Opperdoes F., Quetin-Leclercq J.

Antitypanosomal Activity of Triterpenoids and Sterols from the Leaves of *Strychnos spinosa* and Related Compounds.

J. Nat. Prod., 2007, 70(8), 1360-1363. [Journal Impact Factor: 2.418 (in 2006)]

Fabre N., de Hoffmann E., Quetin-Leclercq J.

Determination of Flavone, Flavonol, and Flavonone Chromatography Electrospray Ion Trap Mass Spectrometry.

Am Soc Mass Spectrom 2001, 707-715 [Journal Impact Factor: 3.040 (in 2000)]

d) Theses

2012

Rafamantanana Mamy Harisoa

Development and validation of quantitative methods for the control of medicinal plants from Madagascar and the improvement of local cultures.

Director : Joelle Quetin-Leclercq

Rangasamy-Veerasamy Ouma

Researches on antimicrobial plants from Mauritius: evaluation of their activity and identification of active compounds.

Directors : Joëlle Quetin-Leclercq and Ameenah Gurib-Fakim

Rakotoniriana Fransisco

Biodiversity and antifungal properties of endophytes from medicinal plants: cases of *Centella asiatica* and *Catharanthus roseus*.

Directors : Stéphane Declerck, Joelle Quetin-Leclercq

Zimegani Hermine**

Development of antipaludic A. annua extracts from Benin.

Directors : Joelle Quetin-Leclercq, Brigitte Evrard

Bero Joanne

Study of plants used as antiparasitic in Benin.

Director : Joelle Quetin-Leclercq

Ganfou Habib**

Evaluation of the antiplasmodial activity of plants used in traditional medicine in Benin .

Directors : Joelle Quetin-Leclercq; Mansour Moudachirou

2011

Yemoa Achille**

Plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin: ethnobotanique, évaluation de l'activité *in vitro* sur *Mycobacterium ulcerans*, identification, isolement, détermination structurale et premiers essais de quantification de principes actifs

Directors : Joelle Quetin-Leclercq, Françoise Portaels, Mansourou Moudachirou, Séverin Anagonou

2010

Ngombe Kabamba Nadège**

Contribution à l'étude de la phytochimie et évaluation de quelques activités biologiques d'*Anthocleista schweinfurthii* (Gilg.) Centianaceae.

Directors : Joelle Quetin-Leclercq; D. Kalenda

In progress

Aécio Louis de Souza Dias

Identification and quantification of phenolic compounds from Amazonian plants and analysis of the effect of the collection place and maturation state.

Directors : Joelle Quetin-Leclercq, Hervé Rogez

Hage Salim

Evaluation of the activity of extracts and isolated molecules from plants traditionally used in Africa against senile dementia on the metabolism of bêta amyloid peptide implicated in Alzheimer's disease.

Director : Joelle Quetin-Leclercq

Lorent Joseph

Comprehension of molecular mechanisms involved in apoptosis induced by triterpenes and triterpenic saponosides: Interaction between alpha-hederin and cholesterol.

Directors : Marie-Paule Mingeot; Joëlle Quetin-Leclercq

Beaufay Claire

Evaluation des activités antiparasitaires de plantes utilisées en médecine traditionnelle

Directors : Joelle Quetin-Leclercq

Catteau Lucy

Recherche de nouvelles molécules d'origine naturelle ayant des propriétés antimicrobiennes ou inversant la résistance aux antibiotiques.

Directors : Françoise Van Bambeke ; Joelle Quetin-Leclercq

** « Mixed » doctorate – Defensis at the UAC (Université d'Abomey-Calavi) – Experimental work done mainly in Belgium

e) Scientific collaborations

International collaborations

- A. Abad – Universidad de Valencia, Espagne
- R. Brun, Swiss tropical Institute, Basel, Suisse.
- K. Cheuk, S. Ratsimamanga, Institut Malgache de Recherches Appliquées (IMRA), Madagascar.
- I. Fouraste, N. Fabre, C. Moulis, Université de Toulouse, France.
- W. Gruneberg, Centro Internacional de la Papa (CIP), Pérou.
- A. Gurib-Fakim, Université de Maurice, Maurice.
- D. Kalenda, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo.
- J. Kumagai, Université de Nagoya, Japon.
- B. Lyoussi, Université Hassan II, Maroc.
- M. Moudachirou, A. Massougbodji, B. Sinsin, Université d'Abomey Calavi (UAC), Bénin.
- H. Rogez, Universidade Federal do Para (UFPA), Brésil.
- JB Rulinda, C. Karangwa, Université Nationale du Rwanda, Rwanda.
- G. Schmeda-Hirschmann, Instituto de Quimica de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Chile
- E. Sobaizo-Sanchez – Universidad de Santiago de Compostela, Espagne.
- M. Van Chau, N.N. Hoai, L. Quoic Pham, Institute of National Products Chemistry, Vietnam
- A. Leverrier, J. R. Palermo, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentine.
- J.L. Balderrama , Universidad mayor de San Simon, Bolivie

National collaborations

- M.Ci. DePauw-Gillet, Université de Liège (ULG)
- J.M. Dogne, Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix (FUNDP)
- B. Evrard, Université de Liège (ULG).
- M. Frédéricich, Université de Liège (ULG)
- P. Hubert, Université de Liège (ULG)
- R. Kiss, Université libre de Bruxelles (ULB)
- L. Pieters, Universiteit van Antwerpen (UIA)
- F. Portaels, Institut de Médecine Tropicale (IMT Anvers)

- Y. Vanderheyden, Vrije Universiteit Brussel (VUB)

Collaborations within UCL (outside LDRI)

- A.M. Corbisier, S. Declerck, Earth and Life Institute (ELI)
- O. Feron, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC)
- † J-L Habib Jiwan, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN)
- P. Kienlen-Campard, J.-N. Octave, Institute of Neurosciences (IoNS)
- Y. Larondelle, Institut des Sciences de la Vie (ISV)
- S. Lutts, Earth and Life Institute (ELI)
- N. Morel, Institute of Neurosciences (IoNS)
- F. Opperdoes, P. Michels, Institut de Duve (DDUV)
- O. Riant, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN)
- Y-J Schneider, Institut des Sciences de la Vie (ISV)

Collaborations within UCL (inside LDRI)

- N. Delzenne, Metabolism and Nutrition (MNUT)
- M-P. Mingeot-Leclercq, and F. Van Bambeke, Cellular and Molecular Pharmacology (FACM)
- G. Muccioli, Bioanalysis and Pharmacology of Bioactive Lipids (BPBL)

f) [Website](#)

<http://www.uclouvain.be/en-269738.htm>

Toutes les informations concernant le Laboratoire de Pharmacognosie de l'**Université catholique de Louvain** sont également disponibles à l'adresse électronique suivante :

<http://www.uclouvain.be/en-270157.html>

Pour le Laboratoire de Pharmacognosie de l'**Université libre de Bruxelles** des renseignements sont disponibles à l'adresse électronique suivante :

<http://www.ulb.ac.be/rech/inventaire/unites/ULB400.html>

**CLERMONT-
FERRAND**



UNIVERSITÉ D'Auvergne
Laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie
Faculté de Pharmacie

28, place Henri Dunant
BP 38
63001 CLERMONT-FERRAND CEDEX

Equipe de recherche :

UMR 1019 INRA-UdA

Equipe ECREIN : Microenvironnement cellulaire, immunomodulation et nutrition

Laboratoire de Pharmacognosie et Phytothérapie :

➤ ***ENSEIGNANTS-CHERCHEURS :***

Odile TEXIER, Maître de Conférences, responsable du laboratoire

Catherine FELGINES, Maître de Conférences

Caroline PEYRODE, Maître de Conférences (pour l'enseignement)

➤ ***CHERCHEUR :***

Didier FRAISSE, Assistant Ingénieur

➤ ***DOCTORANT :***

Ahlem BOUSSENA

I. THEMES DE RECHERCHE

Nos travaux de recherche s'intéressent à l'extraction, l'isolement, la détermination structurale et l'évaluation de l'activité biologique de composés d'origine naturelle, notamment de polyphénols.

Dans le cadre d'un projet de valorisation de plantes africaines utilisées en médecine traditionnelle en collaboration avec le Laboratoire de Pharmacologie et de Chimie Thérapeutique de l'Université de Ouagadougou (Burkina Faso), nous avons initié l'étude de plantes endémiques ayant une activité potentielle anticancéreuse. Un fractionnement chimique des constituants des plantes est réalisé par une technique de bio-guidage. L'isolement, la purification et l'identification des substances actives sont ensuite effectués à partir des

fractions d'intérêt. Nos premiers travaux ont porté sur les feuilles et les fleurs d'*Adenium obesum* (Forsk.) Roem. & Schult. (Apocynaceae).

D'autre part, nous avons orienté une partie de nos recherches sur les effets protecteurs des polyphénols vis-à-vis de différentes maladies chroniques liées au stress oxydant : maladies cardiovasculaires, maladies inflammatoires chroniques, cancer.... Les premières étapes du développement des pathologies liées au stress oxydant étant liées à des processus inflammatoires, nous nous intéressons plus particulièrement à l'activité protectrice des polyphénols vis-à-vis du développement de l'inflammation. Nos études sont réalisées *in vivo* chez le rat en utilisant un modèle d'inflammation colique induite par la consommation de sulfate de dextran sodique (DSS). L'impact des polyphénols est déterminé par l'étude des atteintes histologiques au niveau de la muqueuse colique et l'analyse de différents marqueurs de l'inflammation et du stress oxydant et de leur expression génique.

Nos premiers travaux, réalisés dans le cadre d'une thèse d'Université (L. Lenoir), ont évalué l'effet protecteur d'une consommation régulière d'infusé de feuille de verveine odorante (*Aloysia triphylla* (L'Hérit.) Britton) riche en acides phénoliques complexes (verbascoside et isoverbascoside) et en flavones (lutéoline-7-diglucuronide, glycosides de diosmétine et d'apigénine).

Dans le cadre d'un partenariat avec le groupe 3inature (convention CIFRE, doctorant A. Boussenna), nous nous intéressons actuellement à l'effet protecteur d'extraits de marc de raisin riches en polyphénols (anthocyanes, proanthocyanidines...) sur le développement de l'inflammation colique. Parallèlement à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire est effectuée l'analyse qualitative et quantitative des polyphénols présents dans ces extraits.

II. COLLABORATIONS

- Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition, Equipe ECREIN, UFR Pharmacie, Université d'Auvergne (Pr M.-P. Vasson)
- Equipe MicroCard, UMR 1019, INRA Clermont-Ferrand/Theix (A. Mazur)
- Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (Professeur P. Dechelotte), CHU Clermont-Ferrand.
- Laboratoire de Mycologie et Biotechnologie Végétale, EA 3675, UFR Pharmacie, Université Victor Segalen Bordeaux 2 (Pr J.M. Mérillon)
- Société Biosphère 99, groupe 3inature, (M. Dubourdeaux), Saint Bonnet de Rochefort, 03800 : contrat CIFRE
- Laboratoire de Pharmacologie, de Toxicologie et de Chimie Thérapeutique, Université de Ouagadougou, Burkina Faso (Pr. C. Gnoula)

III. PUBLICATIONS

Lenoir, L., Joubert-Zakeyh, J., Texier, O., Lamaison, J. L., Vasson, M. P. & Felgines, C.
Aloysia triphylla infusion protects rats against dextran sulfate sodium-induced colonic damage.
J Sci Food Agric 2012, 92, 1570-1572.

Mauray, A., Felgines, C., Morand, C., Mazur, A., Scalbert, A. & Milenkovic, D.
Bilberry anthocyanin-rich extract alters expression of genes related to atherosclerosis development in aorta of apo E-deficient mice.
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012, 22, 72-80.

IV. COMMUNICATIONS

Boussenna A, Joubert-Zakeyh J, Rossary A, Fraisse D, Texier O, Vasson MP, Felgines C.
Influence du régime alimentaire dans le développement d'une inflammation colique chez le rat.

7^{èmes} Journées Scientifiques du cancéropôle CLARA, Lyon, 20-21 mars 2012.

Boussenna A, Joubert-Zakeyh J, Fraisse D, Texier O, Vasson MP, Felgines C.
Effet d'un extrait de marc de raisin (cépage Alicante) dans la prévention d'une inflammation colique chez le rat.

Journée Scientifique du CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, 22 novembre 2012.

V. THESES D'EXERCICE

GUICHON Noémie

Prise en charge des douleurs rhumatologiques et des traumatismes sportifs par les huiles essentielles.

Th D Pharm Clermont-Ferrand, 14 mai 2012.

GIRAUDET Marie

Les troubles féminins de la puberté à la ménopause : phytothérapie et conseils à l'officine.

Th D Pharm Clermont-Ferrand, 25 juin 2012.

AHMED Brahim

A la découverte de l'Iboga

Th D Pharm Clermont-Ferrand, 18 septembre 2012.

DELAIRE Louise-Clémence

Prise en charge de la toux à l'officine

Th D Pharm Clermont-Ferrand, 21 septembre 2012.

NGO Thi Truc Linh

Phytothérapie et mémoire

Th D Pharm Clermont-Ferrand, 4 octobre 2012.

HOUZIAUX Axelle

Gestion de projet du développement d'un complément alimentaire : application à un produit à visée ophtalmique.

Th D Pharm Clermont-Ferrand, 26 octobre 2012.

DIJON



Laboratoire de Pharmacognosie
EA 4267, FDE-UFC
Faculté de Pharmacie
UNIVERSITE DE BOURGOGNE
 BP 87900, 7, Bd. Jeanne d'Arc
21079 DIJON Cédex, FRANCE

Pr. Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS
 Tel: +33-3- 80 39 32 29 ; Fax: +33-3- 80 39 33 00
 Email: m-a.lacaille-dubois@u-bourgogne.fr

RAPPORT D'ACTIVITE 2012

1. STATUT DE L'ÉQUIPE

Le Laboratoire de Pharmacognosie regroupe 2 enseignants-chercheurs de Pharmacognosie, 1 assistant ingénieur, 1 adjoint technique, 5 doctorants dont deux en co-tutelle, et un Master 2 Recherche. Depuis le nouveau contrat d'établissement (2012-2016), ce laboratoire est intégré dans l'équipe EA 4267 "Fonctions et dysfonctions épithéliales", dirigée par le Professeur Alf Lamprecht. Cette EA est rattachée à l'UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques (UFR SMP) de l'Université de Franche-Comté (UFC), à Besançon, et est incluse dans le Labex LipSTIC coordonné par le Professeur Laurent Lagrost "Lipoprotéines et Santé: prévention et Traitement des maladies Inflammatoires non vasculaires et du Cancer". Le laboratoire dijonnais accueille des étudiants du M2 Recherche: "Sciences, Technologies, Santé - mention Sciences des Aliments, spécialité Sciences des Aliments, sensorialité et comportement» (SASC), Université de Bourgogne", Ecole doctorale E2S" Environnement, Santé, Bourgogne-Franche-Comté".

2. COMPOSITION DU LABORATOIRE

Enseignants-chercheurs

Marie-Aleth LACAILLE-DUBOIS, Professeur, m-a.lacaille-dubois@u-bourgogne.fr.

Anne-Claire MITAINE-OFFER, Professeur, acoffer@u-bourgogne.fr.

Personnel chercheur non statutaire:

1 M2 R soutenu et 1 en cours depuis octobre 2012.

5 doctorants dont 2 en co-tutelle.

Personnel technique:

Université: 1 ADT, 1 ASI

3. THÈMES DE RECHERCHE

La thématique de recherche principale porte sur l'extraction, l'isolement, la détermination structurale, et la mise en évidence de propriétés biologiques de composés d'origine naturelle, notamment de saponines triterpéniques et stéroïdiques et de polyphénols.

L'isolement est réalisé grâce aux diverses méthodes de chromatographie liquide préparative (Flash, VLC ; MPLC, HPLC) et les structures sont déterminées principalement par les méthodes de spectroscopie de masse et de RMN bidimensionnelle à 600 MHz (COSY, NOESY, TOCSY, HMQC, HMBC).

Les activités immunomodulatrices sur cellules Jurkat T, cytotoxiques sur cellules cancéreuses coliques humaines HT 29 et HCT 116 sont les principaux domaines d'activité étudiés en collaboration avec la société Oncodesign (Dijon). Récemment une collaboration avec la société COHIRO a été initiée dans le but de tester les composés sur d'autres cellules tumorales SW480, DU 145, ETC6.

L'étude d'espèces de la famille des Polygalaceae, Caryophyllaceae (thèse G. Timité), Phytolaccaceae, Liliaceae, Fabaceae (Thèse J. Linnek), Sapindaceae (thèse E. Galarraga) a conduit à l'isolement de nouveaux saponosides triterpéniques dérivés du squelette oléanane, notamment des dérivés de la présénégénine, d'acide gypsogénique, de gypsogénine, de l'acide acacique et des dérivés du lupane ainsi que des cycloartanes.

L'étude de diverses espèces de *Solanum* (Solanaceae) (thèse A. Perez) et de *Hydrocotyle* (Apiaceae) endémiques au Vénézuéla et au Cameroun (T. Tabopda), a conduit à l'isolement de nouveaux glycoalcaloïdes stéroïdiques et de saponosides stéroïdiques.

L'étude entreprise dans le cadre d'un partenariat (accord CMEP) avec les laboratoires de Nutrition des Facultés de Sciences de Oran et Dijon a montré que en plus de la diminution des triglycérides et du cholestérol total, l'extrait aqueux des parties aériennes de *Ajuga iva*, améliore le status antioxydant chez le rat nourri par un régime riche en cholestérol et chez le rat rendu diabétique par la streptozotocine. Cette activité semble liée à la présence d'iridoïdes et flavonoïdes qui ont été isolés.

Divers travaux menés en collaboration avec le laboratoire de chimie organique de l'équipe UMIB (EA 3660 2007-2011) ont conduit à la synthèse de plusieurs nouveaux complexes de platine, dérivés d'acridine qui ont été testés pour leur cytotoxicité sur cellules tumorales coliques humaines.

MOTS-CLES: Saponines, triterpènes, stéroïdes, flavonoïdes, alcaloïdes, immunostimulant, cytotoxique.

Collaborations:

Société Oncodesign, Dijon

Société Cohiro, Dijon

Université de Liège, Belgique, Dr. C. DELAUDE

Université de Kyushu, Fukuoka, Japon, Dr. T. MIYAMOTO

Université de Munich, Allemagne, Prof. Dr. Dr. h.c. mult. em. H. WAGNER

Université de Yaoundé 1, Cameroun, Dr. T. TABOPDA, Pr. B. NGADJUI

Université d'Oran, Algérie, Pr. M. BOUCHENAK

Université de Marmaris/Mugla, Turquie, Dr. S. AVUNDUK

4. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

4.1. PUBLICATIONS

- Manase, M.J., Mitaine-Offer, A.-C., Pertuit, D., Miyamoto, T., Tanaka, C., Delemasure, S., Dutartre, P., Mirjolet, J-F., Duchamp, O., Lacaille-Dubois, M.-A. *Solanum incanum* and *S. heteracanthum* as sources of biologically active steroid glycosides: Confirmation of their synonymy, *Fitoterapia* **2012**, 83, 1115-1119.

- Tabopda, T.K., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto T., Tanaka, C., Ngadjui, B.T., Lacaille-Dubois, M.-A., Secondary metabolites from polar fractions of *Piper umbellatum*, Nat. Prod Commun. **2012**, 7, 595-596.
- Bencharif-Betina, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Kabouche, Z., Mitaine-Offer, A.-C., Lacaille-Dubois, M. A., Two new triterpene saponins from *Cyclamen africanum* Boiss. & Reuter, Helv. Chem. Acta **2012**, 95, 1573-1580.
- Linnek, J., Mitaine-Offer, A.-C., Paululat, T., Lacaille-Dubois, M.-A., Two new triterpenoid saponins from *Pittosporum senecia* Putterlick (Pittosporaceae), Magn. Reson. Chem. **2012**, 50, 798-802.
- Tabopda TK, Mitaine-Offer AC, Miyamoto T, Tanaka C, Mirjolet JF, Duchamp O, Ngadjui BT, Lacaille-Dubois MA Triterpenoid saponins from *Hydrocotyle bonariensis* Lam Phytochemistry **2012**, 73, 142-147.
- Bouyer F, Moretto J, Pertuit D, Szollosi A, Lacaille-Dubois MA, Blache Y, Chauffert B, Desbois N Synthesis, cytotoxicity and structure-activity relationships between ester and amide functionalities in novel acridine-based platinum (II) complexes J. Inorganic Chemistry **2012**, 110, 51-57.
- Pacquelet S, Blache Y, Tan K, Lacaille-Dubois MA, Desbois N A convenient synthesis of heterocyclic compounds with dihydropyrano[3,4-b]pyridine scaffold Synthetic Communications DOI 10.1080/00397911.2011.61274 available on line: 27/2/ **2012**
- Taleb-Senouci D, Lacaille-Dubois, MA, Bouchenak, M Ajuga iva aqueous extract improves reverse cholesterol transport in streptozotocin-induced diabetic rat Journal of Pharmacy and Pharmacology **2012**, 64, 1188-1194.
- Colmenares, A.P., Rojas L.B., Mitaine-Offer, A.-C., Pouységu, L., Quideau, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Paululat, T., Usubillaga, A., Lacaille-Dubois, M.-A., Steroidal saponins from the fruits of *Solanum torvum*, Phytochemistry **2013**, in press.
- Timité G., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto, T. Tanaka, C., Mirjolet, J.-F., Duchamp, O., Lacaille-Dubois, M.-A., Structure and cytotoxicity of steroidal glycosides from *Allium schoenoprasum*, Phytochemistry **2013**, in press.
- Rezgui, A., Mitaine-Offer, A.-C., Pertuit, D., Miyamoto, T., Tanaka, C., Delemasure, S., Dutartre, P., Lacaille-Dubois, M.-A., Steroidal saponins from *Dracaena marginata*, Nat. Prod Commun. **2013**, in press.

4.2. COMMUNICATIONS (Posters)

- Timité, G., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto, T., Tanaka, C., Mirjolet, J.-F., Duchamps, O., Lacaille-Dubois, M.-A., Structure and cytotoxicity of steroidal glycosides from *Allium schoenoprasum*, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, New York City (USA), 28 Juillet-1^{er} Août 2012, publié dans Planta Med. **2012**, 78, 1200.
- Manase, M.J., Mitaine-Offer, A.-C., Pertuit, D., Miyamoto, T., Tanaka, C., Delemasure, S., Dutartre, P., Mirjolet, J.-F., Duchamp, O., Lacaille-Dubois, M.-A., Phytochemical and biological studies of two synonymy species of *Solanum*: *S. incanum* and *S. heteracanthum*, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, New York City (USA), 28 Juillet-1^{er} Août 2012, publié dans Planta Med. **2012**, 78, 1204.
- Colmenares, A.P., Rojas L.B., Mitaine-Offer, A.-C., Pouységu, L., Quideau, S., Paululat, T., Usubillaga, A., Lacaille-Dubois, M.-A., *Solanum torvum*, a source of new steroidal saponins, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, New York City (USA), 28 Juillet-1^{er} Août 2012, publié dans Planta Med. **2012**, 78, 1210.
- Bencharif-Betina, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Kabouche, Z., Mitaine-Offer, A.-C., Lacaille-Dubois, M. A., Two new triterpene saponins from *Cyclamen africanum*, 8th Joint

Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, New York City (USA), 28 Juillet-1^{er} Août 2012, publié dans *Planta Med.* **2012**, 78, 1211.

- Avunduk, S., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto, T., Tanaka, C., Lacaille-Dubois, M.-A., Three cycloartane saponins from *Astragalus tmoleus* var. *tmoleus*, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF, New York City (USA), 28 Juillet-1^{er} Août 2012, publié dans *Planta Med.* **2012**, 78, 1233.

- Manase, M.J., Mitaine-Offer, A.-C., Pertuit, D., Delemasure, S., Dutartre, P., Mirjolet, J-F., Duchamp, O., Lacaille-Dubois, M.-A., *Solanum incanum* et *S. heteracanthum*, sources de glycosides stéroïdiques biologiquement actifs: Confirmation de leur synonymie, Nutrition & Santé, 1^{er} Congrès International de la Société Algérienne de Nutrition, CI-SAN 2012, Oran (Algérie), 5-6 Décembre 2012, P118, p63.

- Rezgui, A., Pertuit, D., Mitaine-Offer, A.-C., Miyamoto, T., Lacaille-Dubois, M.-A., Nouvelles saponines stéroïdiques de *Dracaena marginata*, Nutrition & Santé, 1^{er} Congrès International de la Société Algérienne de Nutrition, CI-SAN 2012, Oran (Algérie), 5-6 Décembre 2012, P119, p. 64.

- Bencharif-Betina, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Kabouche, Z., Mitaine-Offer, A.-C., Lacaille-Dubois, M. A., Two new triterpene saponins from *Cyclamen africanum*, Nutrition & Santé, 1^{er} Congrès International de la Société Algérienne de Nutrition, CI-SAN 2012, Oran (Algérie), 5-6 Décembre 2012, P120, p64.

- Manase, M.J., Mitaine-Offer, A.-C., Pertuit, D., Delemasure, S., Dutartre, P., Mirjolet, J-F., Duchamp, O., Lacaille-Dubois, M.-A., *Solanum incanum* et *S. heteracanthum*, sources de glycosides stéroïdiques biologiquement actifs: Confirmation de leur synonymie, Forum des Jeunes Chercheurs, Université de Franche-Comté, Besançon, 6-7 Septembre **2012**, P23.

- Rezgui, A., Mitaine-Offer, A.-C., Pertuit, D., Lacaille-Dubois, M.-A., Nouvelles saponines stéroïdiques isolées de *Dracaena marginata*, Forum des Jeunes Chercheurs, Université de Franche-Comté, Besançon, 6-7 Septembre **2012**, P25.

4.3. CONFÉRENCES SUR INVITATION

- Lacaille-Dubois M.-A. et Mitaine-Offer A.-C.: Nouveaux résultats dans la découverte de glycosides triterpéniques/stéroïdiques biologiquement actifs à partir de la biodiversité africaine et asiatique:

ICBP de Bordeaux, Institut Européen de Chimie et Biologie - 2 rue Robert Escarpit - 33607 PESSAC Cedex, France, 23/3/2012

- Lacaille-Dubois M.-A.: Valorisation de la flore africaine: Etude phytochimique et pharmacologique de quelques espèces végétales appartenant aux familles des Polygalaceae et Fabaceae

Journées de l'Association des gabonais de Bourgogne, Université de Bourgogne, 19/11/2012

5. MASTER 2

BOUYAHMD Moussa

Plante de la famille des Caprifoliaceae: Extraction, purification, analyse structurale et recherche d'activité cytotoxique des saponines de *Weigela stelzneri*.

M2 recherche "Sciences des Aliments, Sensorialité et Comportement", soutenu le 8 juin 2012.

NGUEMA Mezui Georges.

Prospection de plantes médicinales gabonaises et étude phytochimique de saponines à partir des plantes issues de la biodiversité africaine.

M2 Biologie cellulaire et Physiologie Parcours "Physiologie végétale et biotechnologies option professionnelle "Plantes, production Biotechnologies" soutenu le 20 septembre 2012.

6. DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

TIMITÉ Gaoussou

Isolement et caractérisation des saponosides de plantes de la famille des Alliaceae, Caryophyllaceae et Polygalaceae, et évaluation de leurs activités cytotoxiques sur cellules tumorales

04/06/2012.

LINNEK Jens

Contribution à l'étude chimique et biologique de plantes à saponines triterpéniques et stéroïdiques

26/10/2012.

7. THÈSES D'EXERCICE

GONNIN Claire

Utilisation clinique des huiles essentielles: exemples et discussions des pratiques hospitalières au Bade-Württemberg (Allemagne) 02.04.2012.

COUROUX Alexandra

Les troubles digestifs: conseils à l'officine en Phytothérapie, Aromathérapie et homéopathie. 31.05.2012.

MARQUIS Vincent

L'aromathérapie et ses applications dans les soins de confort en cancérologie. 28.06.2012.

GIF-SUR-YVETTE



ÉQUIPE « PÔLE SUBSTANCES NATURELLES – PLANTES »

Centre de Recherche de Gif
Institut de Chimie des Substances Naturelles
CNRS UPR2301
1, avenue de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvette Cedex

Tel : 01 69 82 45 80

Françoise GUÉRITTE , Directrice de Recherche	francoise.gueritte@icsn.cnrs-gif.fr
Fanny ROUSSI , Chargée de Recherche	fanny.roussi@icsn.cnrs-gif.fr
Marc LITAUDON , Ingénieur de Recherche	marc.litaudon@icsn.cnrs-gif.fr
Vincent DUMONTET , Ingénieur de Recherche	vincent.dumontet@icsn.cnrs-gif.fr
Cyril POULLAIN , Ingénieur de Recherche	cyril.poullain@ird.fr

3 Ingénieurs CDD

2 Post-Doctorants, 5 Doctorants, 2 Masters

L'équipe travaille sur deux thématiques associées à la découverte de nouvelles substances naturelles bioactives d'origine :

1) Isolement de molécules naturelles à potentialité thérapeutique ou autres, à partir de plantes récoltées en europe ou dans des pays tropicaux (Participation à 1 Programme européen FP7 et 4 ANR). L'équipe travaille ainsi en collaboration officielle avec divers pays tropicaux (Madagascar, Malaisie, Ouganda, Vietnam) et d'Outre-Mer (La Réunion, Guyane française et la Nouvelle-Calédonie, où l'équipe est présente par le Laboratoire des Plantes Médicinales à Nouméa), dans le respect des accords sur la biodiversité. L'Extractothèque de l'équipe, qui fait partie de la Chimiothèque Nationale, est aujourd'hui riche de plus de 14000 extraits provenant d'environ 6500 plantes. L'activité biologique des extraits est évaluée sur différentes cibles miniaturisées (criblage réalisée au sein de l'équipe ou en collaboration avec des collègues biologistes de l'ICSN et extérieurs à l'ICSN).

Ces dernières années, les études phytochimiques bioguidées ont conduit, entre autres, à l'isolement de nouveaux inhibiteurs de Bcl-xL, de ligands de l'ARN polymérase du virus de la Dengue, de terpènes inhibiteurs de la croissance de cellules souches neuronales, de daphnanes inhibiteurs de la multiplication du virus du Chikungunya. Un autre projet concerne la valorisation d'iridoïdes naturels, matière première pour la synthèse de nouvelles structures bioactives (ANR Blanc, en collaboration avec B. Deguin, Faculté de Pharmacie Paris-Descartes)

2) Synthèse totale de molécules naturelles et chimie médicinale (1 ANR JC). Nous étudions l'hémisynthèse d'hybrides vinblastine-phomopsine et la synthèse totale de sesquiterpènes dimères, isolés dans l'équipe, et inhibiteurs originaux (polycétides pentacycliques, sesquiterpènes dimères et quinochalcones) des protéines anti-apoptotiques Bcl-xL et Mcl-1. Des études de relations structure-activité comprenant l'interaction des molécules naturelles et analogues avec leur cible protéique par RMN et modélisation moléculaire sont également réalisées en collaboration. Le mécanisme d'action de ces molécules et leur activité *in vivo* sont en cours d'étude.

L'équipe appartient depuis 2011 à deux LABEX : LERMIT (Laboratoire de Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique) et CEBA (Centre d'Études de la Biodiversité Amazonienne).

Publications :

Trigocherrin A, the first natural chlorinated daphnane diterpene orthoester from *Trigonostemon cherrieri*. P. M. Allard, M. T. Martin, M. E. Tran Huu Dau, P. Leyssen, F. Guéritte and M. Litaudon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 342-345

Antiviral chlorinated daphnane diterpenoid orthoesters from the bark and wood of *Trigonostemon cherrieri*. P. M. Allard, P. Leyssen, M. T. Martin, M. Bourjot, V. Dumontet, C. Eydoux, J. C. Guillemot, B. Canard, C. Poullain, F. Guéritte and M. Litaudon, *Phytochemistry* **2012**, *84*, 160-168

Phenanthrene derivatives from *Appendicula reflexa* as new CDK1/cyclin B inhibitors. C. Apel, V. Dumontet, O. Lozach, L. Meijer, F. Guéritte and M. Litaudon, *Phytochem. Lett.* **2012**, *5*, 814-818

Triterpenes and steroids from the leaves of *Aglaia exima* (Meliaceae). K. Awang, X.-M. Loong, K. H. Leong, U. Supratman, M. Litaudon, M. R. Mukhtar and K. Mohamad, *Fitoterapia* **2012**, *83*, 1391-1395

Diarylheptanoid glucosides from *Pyrostria major* and their antiprotozoal activities. M. A. Beniddir, P. Grellier, P. Rasoanaivo, P. M. Loiseau, C. Bories, V. Dumontet, F. Guéritte and M. Litaudon, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1039-1046

Goniomedines A and B: unprecedented bisindole alkaloids formed through fusion of two indole moieties via a dihydropyran unit. M. A. Beniddir, M.-T. Martin, M.-E. Tran Huu Dau, P. Grellier, P. Rasoanaivo, F. Guéritte and M. Litaudon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4162-4165

Flacourtosides A-F, phenolic glycosides isolated from *Flacourtia ramontchi*. M. Bourjot, P. Leyssen, C. Eydoux, J.-C. Guillemot, B. Canard, P. Rasoanaivo, F. Guéritte and M. Litaudon, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 752-758

Chemical constituents of *Anacolosia pervilleana* and their antiviral activities. M. Bourjot, P. Leyssen, C. Eydoux, J.-C. Guillemot, B. Canard, P. Rasoanaivo, F. Guéritte and M. Litaudon, *Fitoterapia* **2012**, *83*, 1076-1080

Prostratin and 12-*O*-tetradecanoylphorbol 13-acetate are potent and selective Inhibitors of Chikungunya virus replication. M. Bourjot, L. Delang, V. H. Nguyen, J. Neyts, F. Guéritte, P. Leyssen and M. Litaudon, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2183-2187

Enyne- and enediyne- α -lactones from the bark of *Meiogyne cylindrocarpa*. H. Bousserouel, K. Awang, F. Guéritte and M. Litaudon, *Phytochem. Lett.* **2012**, *5*, 29-32

Elemental and metabolite profiling of nickel hyperaccumulators from New Caledonia. D. L. Callahan, U. Roessner, V. Dumontet, A. M. De Livera, A. Doronila, A. J. M. Baker and S. D. Kolev, *Phytochemistry* **2012**, *81*, 80-89

Quick identification of kuraridin, a noncytotoxic anti-MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) agent from *Sophora flavescens* using high-speed counter-current chromatography. B. C.-L. Chan, H. Yu, C.-W. Wong, S.-L. Lui, C. Jolivald, C. Ganem-Elbaz, J.-M. Paris, B. Morleo, M. Litaudon, C. B.-S. Lau, M. Ip, K.-P. Fung, P.-C. Leung and Q.-B. Han, *J. Chromatogr. B* **2012**, *880*, 157-162

High resolution crystal structure of rat long chain hydroxy acid oxidase in complex with the inhibitor 4-carboxy-5- (4-chlorophenyl)sulfanyl -1, 2, 3-thiadiazole. Implications for inhibitor specificity and drug design. Z. W. Chen, C. Vignaud, A. Jaafar, B. Lévy, F. Guéritte, D. Guénard, F. Lederer and F. S. Mathews, *Biochimie* **2012**, *94*, 1172-1179

Malayanines A and B, two novel limonoids from *Chisocheton erythrocarpus* Hiern. S.-L. Chong, K. Awang, M. T. Martin, M. R. Mokhtar, G. Chan, M. Litaudon, F. Guéritte and K. Mohamad, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5355-5359

New secoiridoid from olive mill wastewater. N. Damak, N. Allouche, B. Hamdi, M. Litaudon and M. Damak, *Nat. Prod. Res.* **2012**, *26*, 125-131

Bioguided fractionation and isolation of natural inhibitors of advanced glycation end-products (AGEs) from *Calophyllum flavoramulum*. L. Ferchichi, S. Derbré, K. Mahmood, K. Touré, D. Guilet, M. Litaudon, K. Awang, A. H. A. Hadi, A. M. Le Ray and P. Richomme, *Phytochemistry* **2012**, *78*, 98-106

Cytotoxic prenylated acetophenone dimers from *Acronychia pedunculata*. E. Kouloura, M. Halabalaki, M.-C. Lallemand, S. Nam, R. Jove, M. Litaudon, K. Awang, H. A. Hadi and A.-L. Skaltsounis, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1270-1276

Toxicarioside M, a new cytotoxic 10 β -hydroxy-19-nor-cardenolide from *Antiaris toxicaria*. C. Levrier, B. Kiremire, F. Guéritte and M. Litaudon, *Fitoterapia* **2012**, *83*, 660-664

Naucline, a new indole alkaloid from the bark of *Nauclea officinalis*. S. Y. Liew, M. R. Mukhtar, A. H. A. Hadi, K. Awang, M. R. Mustafa, K. Zaima, H. Morita and M. Litaudon, *Molecules* **2012**, *17*, 4028-4036

Anti-acetylcholinesterase, anti- α -glucosidase, anti-leishmanial and anti-fungal activities of chemical constituents of *Beilschmiedia* species. A. Mollataghi, E. Coudiere, A. H. A. Hadi, M. R. Mukhtar, K. Awang, M. Litaudon and A. Ata, *Fitoterapia* **2012**, *83*, 298-302

A new hopane triterpenoid and other constituents from *Hybanthus austro-caledonicus* (Vieill.) Schinz & Guillaumin. M. Monnier, C. Lavaud, M. Litaudon and V. Dumontet, *Biochem. Syst. Ecol.* **2012**, *42*, 10-13

Preparative isolation, fast centrifugal partition chromatography purification and biological activity of Cajaflavanone from *Derris ferruginea* stems. S. Morel, A. Landreau, V. H. Nguyen, S. Derbre, P. Grellier, P. Le Pape, F. Pagniez, M. Litaudon and P. Richomme, *Phytochem. Anal.* **2012**, *23*, 152-158

Neonaucline, a new indole alkaloid from the leaves of *Ochreinauclea maingayii* (Hook. f.) Ridsd. (Rubiaceae). M. R. Mukhtar, N. Osman, K. Awang, H. Hazni, A. K. Qureshi, A. H. A. Hadi, K. Zaima, H. Morita and M. Litaudon, *Molecules* **2012**, *17*, 267-274

Chisomicines D and E, two new limonoids from *Chisocheton ceramicus*. I. A. Najmuldeen, A. H. A. Hadi, K. Mohamad, K. Awang, K. A. Ketuly, M. R. Mukhtar, H. Taha, N. Nordin, M. Litaudon, F. Guéritte, A. E. Nugroho and H. Morita, *Heterocycles* **2012**, *84*, 1265-1270

New potent vinca alkaloids resulting from an unexpected isomerization. Q. A. Ngo, F. Roussi, S. Thoret and F. Guéritte, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5821-5823

Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of natural and unnatural flavonoidal alkaloids, inhibitors of kinases. T. B. Nguyen, O. Lozach, G. Surpateanu, Q. Wang, P. Retailleau, B. I. Iorga, L. Meijer and F. Guéritte, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2811-2819

Practical synthesis of *N*-aryl-*o*-hydroxyaryl ketimines. T. B. Nguyen, Q. Wang and F. Guéritte, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2648-2663

Acetylcholinesterase Inhibitors from the leaves of *Macaranga kurzii*. V. Trinh Thi Thanh, H. Doan Thi Mai, V. C. Pham, M. Litaudon, V. Dumontet, F. Guéritte, V. H. Nguyen and V. M. Chau, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2012-2015

Cytotoxic lignans from fruits of *Cleistanthus indochinensis*: synthesis of cleistantoxin derivatives. T. T. T. Van, V. C. Pham, D. T. M. Huong, M. Litaudon, F. Guéritte, P. Retailleau, V. H. Nguyen and V. M. Chau, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1578-1583

Alkaloids and styryllactones from the leaves of *Goniothalamus tamirensis*. D. T. Tran, H. D. T. Mai, V. C. Pham, V. H. Nguyen, M. Litaudon, F. Guéritte, Q. V. Nguyen, T. A. Tran and V. M. Chau, *Phytochemistry Lett.* **2013**, *6*, 79-83

Mehdi A. Beniddir, Marie-Thérèse Martin, Marie-Elise Tran Huu Dau, Philippe Rasoanaivo, Françoise Guéritte and Marc Litaudon. Bisindole Alkaloid Artifacts from *Gonioma Malagasy* *Tetrahedron Lett.* **2013**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.052>

Chapitre de livre :

The Vinca alkaloids. F. Roussi, F. Guéritte and J. Fahy, *Anticancer agents from natural products, second edition*, G. M. Cragg, D. G. J. Kingston and D. J. Newman, CRC Press-Taylor & Francis Group, **2012**, 177-198

LIÈGE

UNIVERSITE DE LIEGE
Laboratoire de Pharmacognosie et de Chimie Structurale
Institut de Pharmacie - Faculté de Médecine
C.H.U. - Tour 4 - Bâtiment B36 Avenue de l'Hôpital, 1
B-4000 LIEGE
<http://www.cirm-ulg.be/laboratoires.php?id=2>

RAPPORT D'ACTIVITES - Année 2012

1. Composition de l'équipe

Responsables:

Professeur Michel FREDERICH, Chargé de cours, Chef de Service - E.mail: M.Frederich@ulg.ac.be
Professeur Monique TITS, chargé de cours, E.mail: M.Tits@ulg.ac.be
Professeur Luc ANGENOT, Professeur émérite - E.mail : L.Angenot@ulg.ac.be

Scientifiques

Mlle Olivia JANSEN, ATER – E.Mail : ojansen@ulg.ac.be
Mlle Ewa CIECKIEWICZ, ATER,
Melle Virginie ESTERS, Doctorante ; M. Lamine Bournine, Doctorant ; M. Paulin Mutwale, Doctorant; M.
Pascal Tshisekedi, Doctorant; M. Sylvain Alson, Doctorant

Personnel technique

Mr Jean-Noël WAUTERS,
Melle Delphine ETIENNE,

Secrétaire

Mme Nathalie MATAGNE - E.mail : nathalie.matagne@ulg.ac.be

Etudiants chercheurs

3 à 5 par année.

2. Thématiques:

- Isolement bioguidé et détermination de structure de substances naturelles (UV, IR, RMN, SM, DC, RX);
- Principalement antipaludiques, anticancéreux et antioxydants ;
- Analyses métabolomiques d'échantillons végétaux;
- Analyses LC-SPE-NMR d'extraits végétaux
- Mise au point de méthodes d'analyse phytochimique (pharmacopée).

3. Collaborations avec:

- l'Université de Marseille (Pr. E. Ollivier, Pr. G. Balansard) ;
- l'Université de Reims (Pr. M. Zèches-Hanrot) ;

- l'Université de Sao Paulo (Pr. J.H. Yariwake) ;
- l'Université de Leiden (Pr. R. Verpoorte, Pr. Y.H. Choi);
- la " *Temple University*" de Philadelphie (Prof. R. Andrade);
- l'IRSS du Burkina Faso à Ouagadougou (Prof. P. Guissou) ;
- l'Académie des Sciences (Prof. A. Bakuridze) et la Faculté de Pharmacie (Dr M. Jokhadze) de Tbilissi (Georgie)
- l'Université de la Réunion (Prof. H. Kodja – Prof. J. Smadja – Dr. I. Grondin)
- l'Université de Maurice (Prof. J. Soulange)
- l'Université Nationale du Rwanda à Butare (Prof. Ch. Karangwa).
- l'Université de Conakry, Guinée (Prof. A. Baldé).
- l'Université de Kinshasa, Congo RDC (Prof. L. Tona et K. Kambu).
- l'Université d'Abomey-Calavi, Bénin (Prof. Moudachirou).
- l'Université de Ouagadougou, Burkina-Faso (Prof Nikiéma).

4. Défenses de thèses

Accès sur Bictel: <http://edoc.bib.ucl.ac.be/ulq/>

30-5-2012 – Martine Cao

Contribution to the phytochemical study of indolomonoterpenic alkaloids isolated from *Strychnos usambarensis* and investigation of their activity on *Plasmodium falciparum*.

15-6-2012 – Mariano Lusakibanza

Etude phytochimique et pharmacologique de plantes antipaludiques utilisées en médecine traditionnelle congolaise.

28-6-2012 – Raymond Muganga

Contribution to the phytochemical study and evaluation of the antiparasitic and anti-inflammatory potentiality of some Rwandan medicinal plants traditionally used in the treatment of malaria.

30-8-2012 – César Ndele Tsumbu

Contribution à l'étude des polyphénols de quelques plantes alimentaires du Bas-Congo, et à leurs activités antioxydantes *in vitro*.

5. Publications:

1. Cieckiewicz, E, Angenot, L, Gras, T, Kiss, R, & Frederich, M. (2012). Potential anticancer activity of young *Carpinus betulus* leaves. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 19(3/4), 278-284.
<http://hdl.handle.net/2268/107482>
2. Cao, M, Muganga, R, Nistor, I, Tits, M, Angenot, L, & Frederich, M. (2012). LC–SPE–NMR–MS analysis of *Strychnos usambarensis* fruits from Rwanda. *Phytochemistry Letters*, 5(0), 170-173.
<http://hdl.handle.net/2268/107531>
3. Jansen, O, Tits, M, Angenot, L, Nicolas, J.-P, De Mol, P, Nikiema, J.-B, & Frederich, M. (2012). Anti-plasmodial activity of *Dicoma tomentosa* (Asteraceae) and identification of urospermal A-15- O-acetate as the main active compound. *Malaria Journal*, 11(1), 289 (1-9).
<http://hdl.handle.net/2268/131362>

4. Tchinda Tiabou, A, Ngono, A. R, Tamze, V, Jonville, M, Cao, M, Angenot, L, & Frederich, M. (2012). Antiplasmodial Alkaloids from the Stem Bark of *Strychnos malacocladus*. *Planta Medica*, 78, 377-382.
<http://hdl.handle.net/2268/107483>
5. Tchinda Tiabou, A, Tamze, V, Ngono, A. R. N, Ayimele, G. A, Cao, M, Angenot, L, & Frederich, M. (2012). Alkaloids from the stem bark of *Strychnos icaia*. *Phytochemistry Letters*, 5(1), 108-113.
<http://hdl.handle.net/2268/107530>
6. Ganfon, Bero, J, Tchinda Tiabou, A, Gbaguidi, F, Gbenou, J, Moudachirou, M, Frederich, M, & Quetin-Leclercq, J. (2012). Antiparasitic activities of two sesquiterpenic lactones isolated from *Acanthospermum hispidum* D.C. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(0), 411-417.
<http://hdl.handle.net/2268/114676>
7. Kalume, Losson, B, Angenot, L, Tits, M, Wauters, J.-N, Frederich, M, & Saegerman, C. (2012). Rotenoid content and in vitro acaricidal activity of *Tephrosia vogelii* leaf extract on the tick *Rhipicephalus appendiculatus*. *Veterinary Parasitology*, 190(1-2), 204-209.
<http://hdl.handle.net/2268/127825>
8. Ndontsa, B, Tchinda Tiabou, A, Teponno, R, Mpetga, J, Frederich, M, & Tane, P. (2012). Ardisikivuoside, a new triterpenoid saponin from *Ardisia kivuensis* (Mysinaceae). *Natural Product Communications [NPC]*, 7.
<http://hdl.handle.net/2268/115233>
9. Servais, A.-C, ROUSSEAU, A, Dive, G, Frederich, M, Crommen, J, & Fillet, M. (2012). Combination of capillary electrophoresis, molecular modelling and nuclear magnetic resonance to study the interaction mechanisms between single-isomer anionic cyclodextrin derivatives and basic drug enantiomers in a methanolic background electrolyte. *Journal of Chromatography. A*, 1232, 59-64.
<http://hdl.handle.net/2268/105158>
10. Tsumbu, C. N, Deby-Dupont, G, Tits, M, Angenot, L, Frederich, M, Kohnen, S, Mouithys-Mickalad, A, Serteyn, D, & Franck, T. (2012). Polyphenol Content and Modulatory Activities of Some Tropical Dietary Plant Extracts on the Oxidant Activities of Neutrophils and Myeloperoxidase. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(1), 628-650.
<http://hdl.handle.net/2268/111554>
11. Wabo, H. K, Kowa, T. K, Lonfouo, A. H, Tchinda Tiabou, A, Tane, P, Kikuchi, H, Frederich, M, & Oshima, Y. (2012). Phenolic Compounds and Terpenoids from *Hypericum lanceolatum*. *Records of Natural Products*, 6(2), 94-100.
<http://hdl.handle.net/2268/101540>
12. Zime Diawara, H, Dive, G, Piel, G, Moudachirou, M, Quetin Leclercq, J, Frederich, M, & Evrard, B. (2012). UNDERSTANDING THE INTERACTIONS BETWEEN ARTEMISININ AND CYCLODEXTRINS: SPECTROSCOPIC STUDIES AND MOLECULAR MODELING. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 74(1), 305-315.
<http://hdl.handle.net/2268/128373>

6. Colloques et congrès scientifiques:

- Frederich, M. (2012, May 16). *Découverte de substances naturelles antipaludiques et métabolomique*. Paper presented at Conférence à l'Université Médicale de Tbilissi, Tbilissi, Géorgie.
- Frederich, M, Jonville, M.-C, Grondin, I, & Kodja, H. (2012, November 06). *Plantes Médicinales Antipaludiques de l'île de la Réunion*. Paper presented at 7e CIPAM - Plantes médicinales aromatiques et médicinales, Saint Denis de la Réunion, France.
- Frederich, M. (2012, July 05). *Investigation of African plants traditionally used to treat malaria*. Paper presented at Colloque international sur l'analyse des médicaments et des toxiques et sur les plantes utilisées en Médecine Traditionnelle, Butare, Rwanda.
- Tshisekedi Tshibangu, P, Kalenda Dibungi T., P, Wauters, J.-N, Tits, M, Frederich, M, Rozet, E, Hubert, P, & Marini Djang'Eing'A, R. (2012, July). *DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A LC-UV METHOD FOR THE DOSAGE OF A TRACER IN AN IMPROVED TRADITIONAL MEDICINE*. Paper presented at Symposium sur les médicaments traditionnels antipaludiques et l'analyse des médicaments et des toxiques, Butare, Rwanda.
- Béro, J, Frederich, M, & Quetin-Leclercq, J. (2012). In vivo antimalarial activity of twigs extracts from *Keetia leucantha*. *Planta Medica*, 78(11), 1188.
- Cieckiewicz, E, Angenot, L, Gras, T, Kiss, R, & Frederich, M. (2012). Potential anticancer activity of young *Carpinus betulus* leaves. *Planta Medica*, 78(11), 1178.
- Jonville, M, Angenot, L, Tits, M, & Frederich, M. (2012). Bisindolomonoterpenic alkaloids from the stem bark of *Strychnos nux-vomica* exhibiting antiplasmodial activity. *Planta Medica*, 78(11), 1047.

LILLE



Université Lille 2
Droit et Santé

LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE

**E.A. 4481 : Groupe de Recherche Interdisciplinaire, Innovation
et Optimisation Thérapeutique (GRIIOT)**
3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 Lille Cedex

Tél. et Fax : 03 20 96 40 39

Responsable : Professeur F. BAILLEUL
(francois.bailleul@univ-lille2.fr)

COMPOSITION DU LABORATOIRE

ENSEIGNANTS

- F. BAILLEUL, Professeur
- S. SAHPAZ, Professeur
- T. HENNEBELLE, Maître de Conférences, HDR
- C. RIVIERE, Maître de Conférences
- V. ROUMY, Maître de Conférences

DOCTORANTS

- A. ABEDINI (3^e année de thèse – Ecole Doctorale Biologie Santé de Lille)
- A. LANDOULSI (1^{ère} année de thèse – Co-tutelle internationale entre l'Université de Lille 2 - Ecole Doctorale Biologie Santé et l'Université El Manar de Tunis (Tunisie).
- R. SAHLA (1^{ère} année de thèse – Co-tutelle internationale entre l'Université de Lille 2 - Ecole Doctorale Biologie Santé et l'Université de Carthage (Tunisie).

1. THEMES DE RECHERCHE

Les activités de recherche du laboratoire sont orientées vers plusieurs thématiques.

1.1. Plantes à sesquiterpènes cytotoxiques

La composition chimique d'une espèce endémique de la région d'Antakya (Turquie), *Ferula elaeochytris* Korovin (Apiaceae), a été entreprise. Cela a permis d'isoler et d'identifier divers sesquiterpènes de type daucane. L'étude de leurs propriétés cytotoxiques a été mise en

œuvre en collaboration avec l'Institut de Recherche sur le Cancer de Lille (IRCL). Un composé nouveau, l'élaéochytrine A, a montré une activité prometteuse sur des lignées de leucémie myéloïde chronique résistantes à des inhibiteurs de tyrosine-kinase, K562R (lignée humaine résistante à l'imatinib) et DA1-3b/M2^{BCR-ABL} (lignée murine résistante au dasatinib). Une seconde espèce du genre *Ferula* : *F. lycia* Boiss. a été également étudiée. Onze sesquiterpènes de type humulane et deux de type germacrane ont été caractérisés. Les tests réalisés permettent d'indiquer que ces produits présentent une cytotoxicité intéressante mais moindre que celle de l'élaéochytrine A sur les lignées étudiées. Actuellement une investigation phytochimique sur le contenu en sesquiterpènes des racines de *F. halophila* est en cours.

1.2. Plantes antibactériennes et antifongiques

Dans le cadre de l'implication du laboratoire dans un projet de valorisation des plantes ultra-marines, une thèse réalisée en partenariat avec la société guadeloupéenne Phytobôkaz, a été consacrée à la recherche d'extraits de plantes guadeloupéennes à activité antifongique. Plusieurs espèces, sélectionnées sur la base d'usages ethnopharmacologiques ou d'observations de leur milieu de vie, ont fait l'objet d'un criblage biologique sur plusieurs espèces de dermatophytes, champignons qui posent un problème particulier en milieu tropical où les conditions atmosphériques humides favorisent la macération au niveau des plis cutanés et nuit à l'efficacité des médicaments antifongiques habituellement utilisés. Un nombre limité d'extraits sélectionnés ont fait l'objet d'études phytochimiques et de tests antifongiques et toxicologiques. D'autres plantes, d'origine guadeloupéenne ou iranienne, font actuellement l'objet du travail de thèse de A. ABEDINI concernant leur activité antibactérienne, en partenariat avec le Laboratoire de Bactériologie Clinique de la Faculté de Pharmacie de Lille 2.

1.3. Plantes médicinales péruviennes

Suite à un financement obtenu dans le cadre du réseau Raul Porras Barrenechea (projets de coopération universitaire Franco-péruviens) et grâce aux accords cadres inter-universitaires des relations internationales de l'Université de Lille 2, un espace en ethnopharmacologie a été réalisé aux abords d'Iquitos (Amazonie péruvienne) afin de sélectionner un ensemble de plantes utilisées en médecine traditionnelle contre divers maladies infectieuses. Ce travail regroupant anthropologues, botanistes, phytochimistes a été effectué en collaboration avec le laboratoire de phytochimie « LIPNAA » (*Laboratorio de Investigación de Productos Naturales Antiparasitarios de la Amazonia*) de l'Université d'Iquitos (UNAP: *Universidad Nacional de la Amazonía Peruana*) et le Laboratoire d'Ethnologie et de Sociologie (LESC) de l'Université Paris Ouest Nanterre. Au total une quarantaine de plantes ont été sélectionnées et testées *in vitro* sur 36 bactéries et champignons (Laboratoire de Bactériologie Clinique de la Faculté de Pharmacie de Lille 2), et des essais de cytotoxicité seront par la suite réalisés.

1.4. Polyphénols du houblon et neuro-inflammation

Dans le système nerveux central, certaines métalloprotéases matricielles (MMPs), famille d'enzymes protéolytiques zinc-dépendantes impliquées dans les processus de lésions tissulaires et de cicatrisation, peuvent perturber la barrière hémato-encéphalique lorsqu'elles sont surexprimées et participer à des réponses neuro-inflammatoires dans plusieurs modèles de maladies neuronales. L'inhibition et/ou la modulation de l'expression des MMPs sont considérées comme une stratégie thérapeutique prometteuse pour diverses maladies neurodégénératives. Par ailleurs, en raison de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, les polyphénols ont reçu une attention considérable en tant que candidats alternatifs pour la prévention et/ou la thérapie de ces pathologies (resvératrol, curcumine...). Le houblon (*Humulus lupulus* L., Cannabaceae), plante accumulant des polyphénols, cultivé dans le Nord-Pas-de-Calais, représente une source très prometteuse de composés aux propriétés intéressantes dans la prévention de ces pathologies. Le xanthohumol, la chalcone prénylée majoritaire de cette plante, est un produit d'origine naturelle connu pour ses activités anti-inflammatoires. Récemment, ce métabolite secondaire a démontré des activités biologiques prometteuses dans les microglies activées. Cette nouvelle thématique au laboratoire consiste en une investigation de la diversité du métabolome et du génome de variétés de houblon du Nord de la France et en l'évaluation de l'activité de certains de leurs métabolites, les chalcones prénylées, sur les MMPs.

2. COLLABORATIONS

2.1. NATIONALES

- Laboratoire de Bactériologie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille, Unité INSERM 995 (Professeur L. DUBREUIL)
- Laboratoire d'Ethnologie et de Sociologie Comparatives (LESC) de Paris Ouest Nanterre, UMR CNRS 7681 (Responsable : G. TARABOUT)
- Institut de Recherche sur le Cancer de Lille - Centre Jean-Pierre Aubert, Unité INSERM 837 (Professeur B. QUESNEL et Docteur T. IDZIOREK)
- Laboratoire PHYTOBOKAZ, Goubeyre (Guadeloupe) (Directeur : Docteur H. JOSEPH)

2.2. INTERNATIONALES

- Laboratoires de Pharmacognosie et de Botanique de l'Université de Hacettepe, Ankara (Professeur İ. ÇALIŞ et Professeur N. EZER)
- Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université d'Istanbul, Istanbul (Professeur A.H. MERİÇLİ)
- Laboratoire de Biologie de l'Université de Mustafa Kemal, Hatay, Turquie (Docteur Y. GÜZEL)
- Institut de Recherche d'Amazonie, Manaus, Brésil (Docteur C. NUNEZ)

3. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

3.1. Publications internationales

- HAID, S., NOVODOMSKÁ, A., GENTZSCH, J., GRETHE, C., GEUENICH, S., BANKWITZ, D., CHHATWAL, P., JANNACK, B., HENNEBELLE, T., BAILLEUL, F., KEPPLER, O.T., PÖNISCH, M., BARTENSCHLAGER, R., HERNANDEZ, C., LEMASSON, M., ROSENBERG, A., WONG-STAAAL, F., DAVIOUD-CHARVET, E., PIETSCHMANN, T.

A plant-derived flavonoid inhibits entry of all HCV genotypes into human hepatocytes.

Gastroenterology, 2012, 143, 213-222.

- TISTAERT, C., DEJAEGHER, B., CHATAIGNE, G., RIVIERE, C., NGUYEN HOAI, N., CHAU VAN, M., QUETIN-LECLERCQ, J., VAN DER HEYDEN, Y.

Potential antioxidant compounds in *Mallotus* species fingerprints. Part II: Fingerprint alignment, data analysis and peak identification.

Anal. Chim. Acta, 2012, 721, 35-43.

- ACEVEDO DE LA CRUZ, A., HILBERT, G., RIVIERE, C., MENGIN, V., OLLAT, N., BORDENAVE, L., DECROOCQ, S., DELAUNAY, J.-C., DELROT, S., MERILLON, J.-M., MONTI, J.-P., GOMES, E., RICHARD, T.

Anthocyanin identification and composition of wild *Vitis* spp. accessions by using LC-MS and LC-NMR.

Anal. Chim. Acta, 2012, 732, 145-152.

- RIVIERE, C., NGUYEN THI HONG, V., NGUYEN HOAI, N., DEJAEGHER, B., TISTAERT, C., PHAN VAN, K., VANDER HEYDEN, Y., CHAU VAN, M., QUETIN-LECLERCQ, J.

N-methyl-5-carboxamide-2-pyridone from *Mallotus barbatus*: A chemosystematic marker of the Euphorbiaceae genus *Mallotus*.

Biochem. Syst. Ecol., 2012, 44, 212-215.

- MOREL, S., KERZAON, I., ROUMY, V., AZAROUAL, N., SAHPAZ, S., JOSEPH, H., BAILLEUL, F., HENNEBELLE, T.

A new cernuane-type alkaloid from *Lycopodium cernuum*.

Biochem. Syst. Ecol., 2012, 45, 188-190.

- RIVIERE, C., PAWLUS, A.D., MERILLON, J.M.

Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae.

Nat. Prod. Rep., 2012, 29, 1317-1333.

- ELASSAD, K., ALKHATIB, R., HENNEBELLE, T., NORBERG, B., WOUTERS, J.
Determination of the absolute configuration of aegelinol by crystallization of its inclusion complex with β -cyclodextrin.
Crystals, 2012, 2, 1441-1454.

- TISTAERT, C., CHATAIGNÉ, G., DEJAEGHER, B., RIVIERE, C., NGUYEN H.N., CHAU V.M., QUETIN-LECLERCQ, J., VAN DER HEYDEN, Y.
Multivariate data analysis to evaluate the fingerprint peaks responsible for the cytotoxic activity of *Mallotus* species.
J. Chromatogr. B, 2012, 910, 103-113.

- PAWLUS, A.D., SAHLI, R., BISSON, J., RIVIERE, C., DELAUNAY, J.C., RICHARD, T., GOMEZ, E., BORDENAVE, L., WAFFO-TEGUO, P., MERILLON, J.M.
Stilbenoid Profiles of Canes from *Vitis* and *Muscadinia* Species.
J. Agric. Food Chem., 2013, 61, 501-511.

- BIABIANY, M., ROUMY, V., HENNEBELLE, T., FRANÇOIS, N., SENDID, B., POTTIER, M., ALIOUAT, E.M., ROUAUD, I., LOHEZIC-LE DEVEHAT, F., JOSEPH, H., BOURGEOIS, P., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F.
Antifungal activity of 10 Guadeloupean plants on mycoses.
Phytother. Res., en ligne : doi : 10.1002/ptr.4906.

- ROUAIGUIA-BOUAKKAZA, S., AMIRA-GUEBAILIA, H., RIVIERE, C., DELAUNAY, J.C., WAFFO-TEGUO, P., MERILLON, J.M.
Identification and quantification of furanocoumarins in stem bark and wood part of eight Algerian varieties of *Ficus carica* by RP-HPLC-DAD and RP-HPLC-DAD-MS.
Nat. Prod. Commun., 2013, accepté.

- AUGER, F., MARTIN, F., PETRAULT, O., SAMAILLIE, J., HENNEBELLE, T., BAILLEUL, F., STAEELS, B., BORDET, R., DURIEZ, P.
Dietary Curcuminoids Significantly Improves the Lipid and Glucid Metabolic Disorders Associated to Risperidone in Mice.
J. Psychopharmacol., soumis.

- ABEDINI, A., ROUMY, V., MAHIEUX, S., BIABIANY, M., STANDAERT-VITSE, A., RIVIERE, C., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F., NEUT, C., HENNEBELLE, T.
Rosmarinic acid and its methyl ester as antimicrobial components of the hydro-methanolic extract of *Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae).
Evid. Based Complement. Alternat. Med., soumis.

3.2. Acte de Congrès

- ACEVEDO DE LA CRUZ, A., HILBERT, G., RIVIERE, C., MERILLON, J.-M., MONTI, J.-P., GOMES, E., RICHARD, T., 2012.

Rapid identification of anthocyanins from vine by LC-MS and LC-SPE-NMR.

Oeno2011, Actes de colloques du 9e symposium international d'oenologie de Bordeaux.
Faculté d'œnologie de Bordeaux, Dunod édition.

3.3. Communications par affiches

- ACEVEDO DE LA CRUZ, A., HILBERT, G., RIVIERE, C., OLLAT, N., BORDENAVE L., DECROOCQ, S., DELAUNAY, J.-C., DELROT, S., MERILLON, J.-M., MONTI, J.-P., GOMES, E., RICHARD, T.

Anthocyanin profile and antioxidant capacity of wild *Vitis* species.

Macrowine 2012 Conference, Bordeaux, 18-21 Juin 2012.

- NUNEZ, C.V., ROUMY, V., DE VASCONCELLOS, M.C., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F., HENNEBELLE, T.

Cytotoxic indole alkaloids isolated from *Duroia macrophylla* (Rubiaceae).

10th International Congress on Cell Biology, 16th Meeting of the Brazilian Society of Cell Biology, Rio de Janeiro, 25-28 juillet 2012.

- ABEDINI, A., GUTIERREZ-CHOQUEVILCA, A.L., LOPEZ MEZIA, J.P., RUIZ, L., RUIZ, J., HENNEBELLE, T., NEUT, C., ROUMY, V.

Plant species from the peruvian amazon rainforest (Peru) and their antimicrobial activity.

International Congress on Natural Products Research, New York, 28 juillet - 1er août 2012.

Résumé dans *Planta Med.*, 2012, 78(11), 1126.

- ABEDINI, A., ROUMY, V., NEUT, C., BIABIANY, M., JOSEPH, H., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F., HENNEBELLE, T.

Antibacterial activity of the methanolic extract of *Hyptis atrorubens* (Lamiaceae).

International Congress on Natural Products Research, New York, 28 juillet - 1er août 2012.

Résumé dans *Planta Med.*, 2012, 78(11), 1103.

- NUNEZ, C.V., ROUMY, V., MESQUITA, D.W.O., MESQUITA, A.S.S., SAHPAZ, S., BAILLEUL, F., HENNEBELLE, T.

Indole alkaloids from *Duroia macrophylla* (Rubiaceae).

International Congress on Natural Products Research, New York, 28 juillet - 1er août 2012.

Résumé dans *Planta Med.*, 2012, 78(11), 1209.

4. THESES DE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

- ACHAMSSE Mohamed (20/02/2012). Millepertuis (*Hypericum perforatum*) et dépression.
- DESSAILLIEZ Bertrand (13/09/2012). Maca : la découverte de la plante et ses utilisations.
- DESTUYNDER Justine (23/10/2012). Les Phytocosmétiques : Description et enquête à l'officine.
- FACHEURE Julie (10/09/2012). Le resvératrol, un antioxydant pléiotropique.
- LAYGNEZ Aurore (26/09/2012). A propos de quatre plantes à berbérine : *Berberis vulgaris*, *Chelidonium majus*, *Hydrastis canadensis* et *Sanguinaria canadensis*.
- LIENARD Hélène (29/06/2012). Intérêts, limites et toxicité des huiles essentielles en infectiologie ORL. Enquête sur la place qu'elles occupent au sein des médecines actuelles.
- MARCHAND Romain (13/11/2012). Plantes mexicaines et implication dans certaines affections respiratoires, exemple de l'asthme.
- MARTEL Cécile (04/07/2012). *Datura stramonium*, une plante hallucinogène émergente en France.
- PASART Julie (04/09/2012). Les huiles essentielles dans le traitement des cystites.

LIMOGES

UNIVERSITE DE LIMOGES
UFR DE PHARMACIE
Laboratoire de Pharmacognosie
2, rue du Docteur Marcland - 87025 LIMOGES

lengo.mambu@unilim.fr

1- Composition de l'équipe

EQUIPE DE RECHERCHE :

LCSN-EA 1069 «Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles »

LABORATOIRE :

Responsables : Pr. CHULIA (jusqu'au 08/10/2012)

Pr. L. MAMBU (depuis le 01/09/ 2012)

Enseignants-chercheurs :

CHULIA Albert-José	Professeur	jose.chulia@unilim.fr	(jusqu'au 08/10/2012)
MAMBU Lengo Angèle	Professeur	lengo.mambu@unilim.fr	(depuis le 01/09/ 2012)
MILLOT Marion	Maître de conférences	marion.millot@unilim.fr	

Personnel technique :

CHASTANET Clément	Adjoint technique (jusqu'au 30/11/12)
VIGNAUD Laetitia	Adjoint technique (depuis le 03/11/12)

Etudiants :

DIEU Amandine	Doctorante (depuis de 01/10/11)
---------------	---------------------------------

2- Thèmes de recherche

L'équipe EA1069 « Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles » qui est rattachée à l'IFR 145 GEIST est une structure pluridisciplinaire originale comprenant des chimistes, des biochimistes et des biologistes. Avec une proportion raisonnable entre recherche fondamentale et recherche technologique, le LCSN s'attache à valoriser les substances naturelles dans deux directions essentielles : l'élaboration de molécules à activité thérapeutique ou phytosanitaire ainsi que la valorisation des agro-ressources.

Le Laboratoire de Pharmacognosie est chargé de l'obtention et la caractérisation de molécules naturelles à partir de plantes supérieures et de lichens pour leurs propriétés antioxydante et/ou inhibitrice de la prolifération cellulaire cancéreuse (processus d'apoptose et/ou de différenciation de cellules cancéreuses).

La thématique de recherche principale est axée sur l'étude de la flore lichénique du Limousin. La constitution d'une extractothèque à partir des lichens récoltés dans la région ainsi qu'un criblage biologique par bio-autographie (activité antioxydante, activité antimicrobienne) et test cellulaires (cellules de cancer colo-rectale HT-29, cellules leucémiques HEL, K562), permet d'orienter la recherche de composés actifs. La purification des métabolites est réalisée par différentes techniques chromatographiques (Flash, HPLC semi-préparative ou préparative, MPLC, Chromatographie

Circulaire Centrifuge) sur des supports appropriés (SiO₂ (Phase normale ou inverse), AlO₂, Sephadex, résines...). La détermination structurale des métabolites isolés est effectuée à l'aide méthodes spectrométriques (IR, UV RMN, masse). La configuration absolue des composés est établie par dichroïsme circulaire ou par réaction avec des auxiliaires chiraux.

L'investigation phytochimique de *Leprocaulon microscopicum*, une espèce retrouvée fréquemment sur les bords de Vienne, ont permis de mettre en évidence des dibenzofuranes dérivés de l'acide usnique, des triterpènes ainsi que des sesterterpènes originaux.

Afin de compléter les connaissances sur les dibenzofuranes (composés spécifiques aux lichens et Actinomycètes), une thèse est effectuée sur les lichens possédant ce type de dérivés (*Cladonia sp.*, *Usnea sp.* et *Flavoparmalia sp.*). L'étude de ces espèces est menée par fractionnement bioguidé (utilisant la bioautographie) en évaluant l'activité des extraits, fractions et molécules isolées sur *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* et pour leur activité anti-oxydante (radical DPPH). Les travaux ont permis d'isoler des dibenzofuranes originaux ainsi que des xanthones chlorées.

La synthèse d'analogues structuraux et l'évaluation de l'activité biologique dans ces domaines est effectuée en collaboration avec les autres acteurs de l'équipe. L'activité anti-proliférative des extraits et des molécules isolées est par ailleurs évaluée sur différentes lignées cellulaires (cancers liquides : HEL et K562, cancers solides : HT-29 et PC-3).

Les lichens sont les hôtes d'autres organismes associés en plus du mycobionte et du photobionte ou cyanobionte tel que les bactéries, les champignons endo et épilichéniques. Nous nous intéressons aux champignons endolichéniques présent dans les lichens d'intérêt et accessibles par culture fongique. Ce thème de recherche est axé sur l'étude de la diversité fongique. L'objectif est de mettre en œuvre les méthodes pour isoler et identifier ces champignons ainsi que l'optimisation de culture à grande échelle. Ce qui permettra l'obtention de divers métabolites secondaires dont les activités biologiques seront ensuite évaluer. Ces composés seront valorisés par la mise en évidence de leurs potentialités thérapeutiques.

3- Production scientifique

PUBLICATIONS INTERNATIONALES

Millot M., Di Meo F., Tomasi S., Boustie J., Trouillas P.
Photoprotective capacities of lichen metabolites : a joint theoretical and experimental study.
Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology. (2012), 111, 17-26

Millot M., Kaouadji M., Champavier Y., **Gamond A.**, **Chulia A-J.**
Usnic acid derivatives from *Leprocaulon microscopicum*.
Phytochemistry Letters, 2013, 6, 31-36.

Girardot M., Joyeau R., Deville A., Dubost L., Allorge L., Rasoanaivo P., Deregnacourt C., **Mambu L.**
Indole alkaloids from *Munafara sessilifolia* with antiplasmodial and cytotoxic activities.
Phytochemistry 2012,73, 65-73

Albernaz LC, Deville A., Dubost L., de Paula J.E, Bodo B., Grellier P., Espindola L.S, **Mambu, L.**
Spiranthenones A and B, tetraprenylated phoroglucinol derivatives from the leaves of *Spiranthera odoratissima*.
Planta Medica, 2012, 78, 459-464.

Girardot M., Gadea A., Deregnaucourt C., Deville A., Dubost L., Nay B., Maciuk A., Rasoanaivo, P., **Mambu L.**
Tabernaeanalogs, unprecedented cytotoxic bisindole alkaloids from *Muntafara sessilifolia*.
European Journal of Organic Chemistry, 2012, 14, 2816-2823.

COMMUNICATIONS PAR AFFICHE

Millot M., Martin de Lasalle M., Champavier Y., **Chulia A-J.**, Lacaille-Dubois M-A.
Unusual sesterterpenes from the lichen *Leprocaulon microscopicum*.
International Congress on Natural Product Research, Aout 2012, New-York City, US.

Dieu A., **Millot M.**, Champavier Y., **Chulia A-J.**, Vergnaud J., Chaleix V., Bressolier P., Gloaguen V., Sol V.
Antimicrobial activity of *Cladonia incrassata* acetone extract.
International Congress on Natural Product Research, Aout 2012, New-York City, US.

4- Thèses d'exercice

Ravoajaharisoa C.

Cinnamosma fragans : une Canellacée médicinale endémique de Madagascar
Université de Limoges, 11 mai 2012

LYON

1. ACTIVITES DE RECHERCHE

1.1 THEMES DE RECHERCHE

Etude de la Biodiversité au travers des métabolites secondaires des plantes et de leurs intérêts comme :

- modulateurs de la MultiDrug Résistance (MDR) bactérienne, ou de la MDR aux anticancéreux,
- messagers chimiques entre les plantes et les bactéries – Profilage métabolique, Métabolomique
- matières premières de phytomédicaments : valorisation des flores endémiques et pharmacopées traditionnelles, comme marqueurs chimiotaxonomiques.

Ecologie microbienne

MG Dijoux, G. Meiffren (*Eq 8 Multirésistance environnementale et efflux bactérien*)

Resp. Sylvie Nazaret (CR CNRS)

Métabolites secondaires d'origine bactérienne – Rôle dans la pathogénie

Métabolites secondaires d'origine végétale – Intérêts comme nouveaux IPE

Influence des environnements naturels sur l'évolution du caractère de résistance aux antibiotiques des bactéries pathogènes : rôle des plantes et de leur résistance aux métaux

AE Hay (*Eq 1 Symbiose actinorhizienne*)

Resp. P. Normand (DR CNRS)

Adaptation de la plante à son symbiote et inversement. Etudes des métabolites actifs au sein de la symbiose.

Evolution et écologie du symbiote *Frankia*

I. Kerzaon, V. Gaillard (*Eq 4 Spéciation des bactéries phytopathogènes*)

Resp. X. Nesme (IR CNRS)

Analyse de la diversité des espèces et des populations phytopathogènes

(Deux modèles : *Agrobacterium tumefaciens*, *Ralstonia solanacearum*)

Spéciation et concept d'espèce chez les bactéries

(Espèce génomique vs. espèce écologique chez les bactéries)

Etude de l'interaction spécifique *Agrobacterium fabrum*-*Medicago truncatula*

(Métabolomique, dérégulation, voie métabolique spécifique, métabolites secondaires végétaux et microbiens médiateurs de l'interaction).

S. Michalet (*Eq 5 Groupes fonctionnels microbiens et cycle de l'azote (jusqu'en Décembre 2012)*)

Resp. F. Poly (CR CNRS)

Mécanismes de régulation impliqués dans le fonctionnement des bactéries nitrifiantes et dénitrifiantes

Etudes des relations diversité/fonctionnement chez ces groupes bactériens

Effet de la diversité végétale, et notamment de la diversité fonctionnelle des plantes, sur la diversité et le fonctionnement des groupes nitrifiants et dénitrifiants.

Résistance, résilience et stabilité des communautés fonctionnelles nitrifiantes et dénitrifiantes face à diverses perturbations des écosystèmes

Centre d'Etudes des Substances Naturelles

(F. Bellvert, B. Combourieu, G. Comte, M.G. Dijoux-Franca, V. Gaillard, A.E. Hay, I. Kerzaon, C. Lavire, L. Legendre, G. Meiffren, S. Michalet)

Caractérisation de molécules naturelles actives impliquées dans divers processus biologiques (écologie chimique). Étude de l'influence de facteurs environnementaux sur l'expression métabolique d'un organisme.

Chimiodiversité et applications potentielles

Mots-clés

Substances naturelles, Chimie extractive, Identification de structure, Activités biologiques, MDR bactérienne / MDR aux anticancéreux, Relation plante-bactéries, médiateurs d'interactions biotiques et abiotiques, chimioréversion, Métabolomique.

1.2. COLLABORATIONS NATIONALES

C. DUMONTET, Faculté de Médecine (Rockefeller), LYON
A. DI PIETRO, IBCP, LYON
J. FRENEY, A. JORDHEIM, ISPB, LYON
F. SOUARD, A. BOUMENDJEL, Faculté de Pharmacie, GRENOBLE
N. FABRE, faculté des Sciences Pharmaceutique, TOULOUSE

1.3. COLLABORATIONS INTERNATIONALES

S. GIBBONS, School of Pharmacy, LONDRES
K.GHEDIRA, Faculté de Pharmacie MONASTIR
L. CHEKIR-GHEDIRA, Faculté de Médecine Dentaire, MONASTIR
S. AKKAL, Université Mentouri, CONSTANTINE
K. KUCHO, M. HASHIMOTO, Université de Kagoshima (JAPON)

2. PRODUCTION SCIENTIFIQUE

2.1. PUBLICATIONS INTERNATIONALES

- Chamam, A., H. Sanguin, F. Bellvert, G. Meiffren, G. Comte, F. Wisniewski-Dyé, C. Bertrand, et C. Prigent-Combaret. « Plant secondary metabolite profiling evidences strain-dependent effect in the *Azospirillum–Oryza sativa* association ». *Phytochemistry* (2012). doi:10.1016/j.phytochem.2012.11.009.
- Ouédraogo, N., W. Sawadogo Richard, A. Tibiri, C. Bayet, M. Lompo, A.E. Hay, J. Koudou, M.G. Dijoux, et I.P. Guissou. « Pharmacological properties and related constituents of stem bark of *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae) ». *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 5, n° 1 (janvier 2012): 46-51. doi:10.1016/S1995-7645(11)60244-7.
- Pujic, P., P. Fournier, N. Alloisio, A. E. Hay, J. Maréchal, S. Anchisi, et P. Normand. « Lectin genes in the *Frankia alni* genome ». *Archives of microbiology* 194 (2012): 1–10.
- Skandrani, I., I. Bouhlel, W. Bhourri, M. Ben Sghaier, N. Hayder, M. G. Dijoux-Franca, K. Ghedira, et L. Chekir-Ghedira. « *In vitro* antioxidant and antigenotoxic potentials of 3,5-O-di-galloylquinic acid extracted from *Myrtus communis* leaves and modulation of cell gene expression by H₂O₂ ». *Journal of Applied Toxicology* 32 (2012): 333-341. doi:10.1002/jat.1655.
- Zeleafack, F., D. Guilet, A. Valentin, R. C. Soh, E. Tsamo, N. Fabre, et M. G. Dijoux-Franca. « Antiplasmodial and cytotoxic activities of flavonoids and arylbenzofuran derivatives from *Morus mesozygia* ». *Greener Journal of Biological Sciences* 2 (2012): 020-024.
- Morel, S., I. Kerzaon, V. Roumy, N. Azaroual, S. Sahpaz, H. Joseph, F. Bailleul, et T. Hennebelle. « A new cernuane-type alkaloid from *Lycopodium cernuum* ». *Biochemical Systematics and Ecology* 45 (2012): 188-190.
- Vansteelandt M., Kerzaon I., Blanchet E., Fossi Tankoua O., Robiou Du Pont T., Joubert Y., Monteau F., Le Bizec, B., Frisvad J.C., Pouchus, Y.F., et Grovel, O. Patulin and secondary metabolite production by marine-derived *Penicillium* strains. *Fungal Biology* (2012) 116 (9): 954-961.

2.2. PUBLICATIONS NATIONALES

- Ouédraogo, N., Lompo, M., Sawadogo, R.W., Tibiri, A., Hay, A.-E., Koudou, J., Dijoux, M.-G., Guissou, I.P.: Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie*. 2012, 10 :286-292.

2.3. CHAPITRE D'OUVRAGE

- Kerzaon I., Dijoux-Franca M-G. **2012**. Molécules d'origine naturelle, sources de médicaments. *In*: Initiation à la connaissance du médicament – Le médicament : de sa conception à son bon usage (UE6 PACES, coordinatrice : Roselyne Boulieu). Edition Ellipses (écrit fin 2011 paru le 03/01/2012) ISBN : 978-2-7298-7184-0. m lolçkilkioiu *Prospectives Ecologie Chimique*. Le cahier Prospectives. **Ouvrage collaboratif INEE. 2012.**

Coordination scientifique : Martine Hossaert
Parmi les co-auteurs : G. Comte et M.G. Dijoux-Franca

3. DOCTORATS EN CO-DIRECTION SOUTENUS

OUEDRAOGO Noufou (Co-tutelle, Burkina Faso) : 14 juin 2012, à Ouagadougou, « Etudes phytochimique et biologique des métabolites secondaires de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). »

4. THESES DE DOCTORAT D'ETAT EN PHARMACIE

V. Vacher : « Effets de l'arsenic en dilution homéopathique (*Arsenicum album*) sur les symptômes d'une intoxication aiguë ou chronique au toxique : synthèse bibliographique ». Avril 2012

V. Favard : « Mesures phytothérapeutiques dans le cadre de la prise en charge des dyslipidémies ». Juin 2012

L. Blocaille : « Intérêt de l'aromathérapie dans la prise en charge des troubles gastro-intestinaux et hépatiques ». Juillet 2012

L. Coste : « Traitements homéopathiques et conseil officinal à la femme enceinte du début de la grossesse jusqu'au retour de couche ». Novembre 2012

5. FORMATIONS CONTINUES

DIU Plantes Médicinales et Phytothérapie

(1 an s/ 2 - en cours de mise en place avec Marseille– début à Lyon 2012/2013)

DU de Thérapeutique Homéopathique

(1 an s/ 2 – prochaine session 2013/2014)

6. ENSEIGNEMENTS DISPENSES

PACES

UE6 : Initiation à la connaissance du Médicament 2hCM / 0.5hED

UE Spé Pharmacie : « Module 1 : Bases fondamentales : chimie, **sciences végétales**, microbiologie, biotechnologies » 8hCM / 1.5hED

L2

UE3a : Biodiversité et bioévolution des règnes végétal, animal, bactérien et fongique
7h CM (Botanique)

UE3b : Biodiversité et bioévolution des règnes végétal, animal, bactérien et fongique
2hED/8hTP (Botanique)

UE4b : Voie d'Accès aux Substances Actives Médicamenteuses
7h CM/4hED/6h TP

UE7 : R & D du médicament
2h CM

Exposés : 5 sujets proposés par le laboratoire

UE librement choisies : (L2 et L3)

2a Accès aux substances actives et analyses structurales: 4hCM/2hED/4hTP

2b Accès aux substances actives et analyses structurales: 6h CM/ 4h ED/4hTP

Phytothérapie : 24hCM/8hED

Enseignements coordonnés L3 :

UE cardio-néphrto : 1,5h CM :

UE douleur-inflammation : 1h CM/3hTP

UE anti-infectieux/antiparasitaires : 2h CM

Exposés : 5 sujets proposés par le laboratoire

4A :

EC produits cutanés : 2hCM/12h eq ED (oraux et cours)

UE cancérologie : 1h CM

UE digestif/hépto-gastro : 1h CM

UE neuro-psy : 2hCM

5APO3 :

Aromathérapie : 5h CM

Homéopathie : 10h CM

Phytothérapie : 7hCM/8hED

Phytovigilance : 2hCM/2hED

M2 Sciences du médicament :

UE5 : Spectroscopic techniques and their applications in drug design (obligatoire)
5hCM/5hED

UE13 : Active substances from marine sources (obligatoire)
24h CM/6hED (laboratoire et intervenants extérieurs)

UE9 : New strategies in natural drugs development

20hCM/10hED (trop peu d'étudiants sur 2012-2013)

MARSEILLE

Aix-Marseille Université

LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE – ETHNOPHARMACOLOGIE – HOMEOPATHIE

Faculté de Pharmacie de Marseille

Adresse : 27, Boulevard Jean Moulin – CS 30064 – 13385 MARSEILLE Cedex 5

Tel : 04 91 83 55 45

Fax : 04 91 83 55 30

ACTIVITE DE RECHERCHE 2012

UMR-MD3 INFECTIONS PARASITAIRES : TRANSMISSION, PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

<https://www.umr-md3.fr/>

Professeur Evelyne OLLIVIER , Chef de Service	evelyne.ollivier@univ-amu.fr
Professeur émérite Guy BALANSARD	guy.balansard@univ-amu.fr
Docteur Riad ELIAS , MCF	riad.elias@univ-amu.fr
Docteur Valérie MAHIOU-LEDDET , MCF	valerie.mahiou@univ-amu.fr
Docteur Sok-Siya BUN , MCU-PH	sok-siya.bun@univ-amu.fr
Docteur Béatrice BAGHDIKIAN , MCF	beatrice.baghdikian@univ-amu.fr
Chercheurs non statutaires (sauf thèse exercice)	- Thèse d'Etat ou de Recherche : 5 - Master II Recherche : 1 - Contrat : 1

Personnel IATOS : **2,4**

Le laboratoire exerce son activité de recherche dans le cadre de l'UMR-MD3 intitulée « Infections Parasitaires : Transmission, Physiopathologie et Thérapeutique ». Le laboratoire de Pharmacognosie est responsable de l'axe ethnopharmacologique et phytochimique. La thématique du laboratoire est l'étude de plantes utilisées en médecine traditionnelle dans le but de valider leur usage traditionnel et de rechercher de nouvelles molécules bioactives, source de nouveaux candidats-médicaments. Nous développons surtout l'étude de plantes et de substances naturelles à action antiparasitaire, plus particulièrement à action antipaludique, et cytotoxique.

Cette activité s'exerce par ailleurs à travers des coopérations internationales et des projets français, européens et internationaux. Ceci nous permet d'étudier des médecines traditionnelles très différentes les unes des autres et d'étudier de riches zones appartenant à des hotspots de biodiversité.

Principales collaborations formalisées par des conventions :

- Universités européennes : Facultés de Pharmacie de Liège, Alcalá de Henares, Brasov
- Europe de l'Est : Facultés de Pharmacie : Tbilissi, Bakou
- Instituts de Pharmacochimie : Tbilissi, Tashkent
- Universités africaines : Facultés de Pharmacie : Ouargla, Bamako, Ouagadougou, Libreville
- Universités asiatiques : Facultés de Pharmacie : Phnom Penh, Vientiane
- Universités américaines : Chicoutimi

Des enquêtes ethnobotaniques sont ainsi conduites dans divers pays en partenariat avec des collaborateurs locaux. Ces enquêtes sont réalisées auprès de tradipraticiens afin de recenser les plantes utilisées en médecine traditionnelle essentiellement dans le traitement du paludisme et des leishmanioses.

A partir des drogues végétales sélectionnées, différents extraits de polarité différente sont préparés en suivant une méthodologie standardisée. L'activité pharmacologique de ces différents extraits est évaluée *in vitro*. Les extraits actifs sont ensuite soumis au fractionnement bioguidé. Le laboratoire développe des techniques d'isolement et de séparation en particulier par chromatographie basse, moyenne et haute pression. La détermination de structure est réalisée par des méthodes spectroscopiques (SM, RMN). Les structures les plus couramment étudiées sont les polyphénols, les iridoïdes, les lactones sesquiterpéniques, les saponosides et les alcaloïdes.

Par ailleurs, des méthodes d'analyses par CLHP sont développées afin de définir un profil chimique caractéristique et de quantifier les principes actifs des préparations traditionnelles et des extraits standardisés.

L'évaluation pharmacologique est complétée par des études de mutagénèse et de cytotoxicité.

Un des objectifs des études chimiques et pharmacologiques menées en parallèle est d'étudier les associations synergiques et de mettre en évidence l'existence de prodrogues. En effet, de nombreuses molécules naturelles sont des prodrogues : substances qui lors du criblage *in vitro* auraient une activité nulle ou réduite et qui sont activées au cours de leur métabolisme (cas de plusieurs classes chimiques telles que les saponosides ou les iridoïdes). Les données métaboliques des substances naturelles permettent d'envisager des études pharmacologiques, cinétiques *in vivo*. Ainsi, les études métaboliques des molécules inactives isolées à partir de plantes médicinales réputées actives sont essentielles. Ces études métaboliques incluent également l'identification de métabolites potentiellement bioactifs ou l'inhibition des voies d'inactivation métaboliques.

THESES D'EXERCICE 2012

Prévention de la migraine et traitements alternatifs. M^{elle} SACCHETTI Eve

Trouble du sommeil thérapeutique phytothérapique et homéopathique. M^{elle} LECAILLET Laurine.

Etudes cliniques de la canneberge d'Amérique dans les infections urinaires. M^{elle} FERRERI Marie-Lucie.

Bon usage des anthelminthiques et place de la phytothérapie en parasitologie équine. Melle URBAN-JOUVE Marion.

L'implication possible des pharmaciens dans un dispositif d'analyse de drogue et de réduction des risques : Etat des lieux des compositions de produits analysés et leurs

propriétés. M^{elle} Eléonore CHIAPPE.

Les principaux champignons supérieurs toxiques et mortels. M^{elle} CORBANNIERES Sophie.

Contribution à l'étude analytique d'une plante cambodgienne, *Vernonia cinerea*, dans le cadre d'études ethnopharmacologiques. Mlle LAMBERT Clémentine.

Contribution à l'étude d'une souche homéopathique : *Rana bufo*. Mr GARNERO Gilles.

Les Apiaceae : plantes alimentaires et médicinales. Me CHAUVOT Claude.

Evaluation de la prise en charge de la douleur chez les patients âgés de 75 ans ou plus dans le Service d'Accueil des Urgences de l'hôpital Nord. Mr COLOMBET Fabrice.

FORMATION CONTINUE

Diplôme InterUniversitaire d'Homéopathie et de la Thérapeutique Homéopathique.

Habilitation Diplôme InterUniversitaire Plantes médicinales, Phytothérapie, Aromathérapie.

MASTER RECHERCHE 2012-2013

Master II Recherche « Chimie », mention Pharmacocinétique.

Aurore FILLY : *Harpagophytum procumbens* : Eco-extraction et optimisation analytique.

PROJETS DE RECHERCHE

2011-2013 : Projet Direction Générale de l'Armement « Evaluation des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des molécules à activité antipaludique de *Stephania rotunda* ».

PUBLICATIONS NATIONALES 2012

Bellenot D, Toure H, Chanel-Audigier I, Brum M, Abbe P, Alet P, Baghdikian B, Barrau E, Bourny E, Dufat H, Garinot O, Le Roux E, L'huillier-Chaigneau A, Lugez M, Maciuk A, Portier G, Romerales C, Saperas O, Seigneuret JM, Soussain R, Taoubi K, Versini F. Problématiques liées au développement d'une procédure analytique de dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s). I. Données de la littérature et commentaires. STP Pharma Pratiques, 22(1), janvier-février 2012.

Bellenot D, Brum M, Dufat H, Romerales C, Barrau E, Abbe P, Alet P, Baghdikian B, Bourny E, Chanel-Audigier I, Garinot O, Lugez M, Maciuk A, Portier G, Saperas O, Seigneuret JM, Soussain R, Taoubi K, Toure H. Problématiques liées au développement d'une procédure analytique de dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s). II. Revue des méthodes de dosage utilisées dans la Pharmacopée, commentaires et données expérimentales. STP Pharma Pratiques, 22(6), novembre-décembre 2012.

PUBLICATIONS INTERNATIONALES 2012

Khay M, Toeng P, Mahiou-Leddet V, Mabrouki F, Sothea K, Ollivier E, Elias R, Bun SS. HPLC Analysis and Cytotoxic Activity of *Vernonia cinerea*. *Natural Product Communications*, 7 (10), 1259-1262, 2012.

Gellis A, Dumètre A, Lanzada G, Hutter S, Ollivier E, Vanelle P, Azas N. Preparation and antiprotozoal evaluation of promising β -carboline alkaloids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2012, 66 (2012) 339–347.

MONTPELLIER

RENSEIGNEMENTS GENERAUX

Intitulé de l'Université et de l'UFR de rattachement :

Université Montpellier I – UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Intitulé du laboratoire :

Botanique, Phytochimie et Mycologie

Adresse :

15 avenue Charles Flahault - BP 14 491, 34093 Montpellier Cedex 5

Moyens d'accès :

Tramway « Arrêt Boutonnet »

Situation du laboratoire dans l'UFR :

Batiment I –Rez-de-chaussée

Téléphones

standard UFR : 04 11 75 93 44

laboratoire : 04 11 75 96 56

secrétariat : 04 11 75 96 56

Télécopie laboratoire : 04 11 75 97 24

Courriel laboratoire :

Pages Web UFR : <http://www.univ-montp1.fr/pharmacie>

laboratoire : <http://www.cefe.cnrs.fr/subnamed/Default.htm>

EFFECTIFS

Permanents

Responsable(s) administratif(s) :

Sylvie RAPIOR, PU, 04 11 75 96 55, sylvie.rapior@univ-montp1.fr

Enseignants-chercheurs :

Sylvie RAPIOR, PU, 04 11 75 96 55, sylvie.rapior@univ-montp1.fr

Françoise FONS, MCU, 04 11 75 96 60, francoise.fons@univ-montp1.fr

Laurence MONDOLOT, MCU, 04 11 75 96 58, laurence.mondolot@univ-montp1.fr

Chercheurs :

Personnels techniques :

Annick GARGADENNEC, technicien, 04 11 75 96 61, annick.gargadennec@univ-montp1.fr

Annie LAUNE, secrétaire, 04 11 75 96 56, annie.laune@univ-montp1.fr

Philippe LA FISCA, AST, 04 11 75 96 62, philippe.lafisca@univ-montp1.fr

Temporaires

ATER :

Post. Doc. :

Doctorant :

Chargé d'enseignement vacataire :

Virginie DUBOIS, 04 11 75 96 59, virginie.dubois@univ-montp1.fr

ACTIVITES DE RECHERCHE**Intitulé de l'équipe de rattachement :****Substances Naturelles et Médiation chimique » (SubNaMed)****Directeur d'équipe :**

Pr. Sylvie RAPIOR

Membres de l'équipe :

F. Fons, A. Gargadennec, P. La Fisca, A. Laune, L. Mondolot, S. Rapior

Statut (EA, CNRS...):

UMR 5175 Centre d'Ecologie Fonctionnelle et Evolutive (CEFE)

Thèmes de recherche :

Substances naturelles d'origines végétale et fongique : mode d'action et valorisations

- Etude *in situ* des interactions chimiques des plantes (métabolites phénoliques) face i) à des stress biotiques (effet d'un organisme phytopathogène) ou abiotiques (effet d'un herbicide), ii) à toute variation de l'environnement (domestication).
 - Réalisation des coupes en histologie et histochimie végétales
 - Obtention de spectres en microspectrofluorimétrie à partir de matériel végétal

Mots clés : Histochimie - Microspectrofluorimétrie - Médiateurs chimiques

- Identification parmi les substances naturelles d'origine végétale (*Argania, Brassica, Crotalaria, Peganum, Plantago, Rosa...*) et fongique (Basidiomycota), des médiateurs chimiques (alcaloïdes, flavonoïdes, dérivés de l'acide caféique, composés volatils, dérivés terpéniques) impliqués dans les relations de la plante ou du champignon avec les microorganismes de la rhizosphère (bactéries : *Bradyrhizodium, Methylobacterium, Phyllobacterium* ; champignons : Basidiomycota) ou avec la faune environnante (nématodes : *Meloidogyne*).

Mots clés : Phytochimie - Polyphénols - Flavonoïdes - Substances volatiles

- Mise au point des techniques d'isolement, de purification et d'analyse de biomolécules végétales et fongiques.

Mots clés : Analyse - Botanique - Mycologie - Phytochimie - Substances naturelles Médiateurs chimiques – Biomolécules**REVUE INTERNATIONALE A COMITE DE LECTURE****2012**De Silva A.G. Dilani D., **Rapior S.**, Fons F., Bahkali A.H. et Hyde K.D.

Medicinal mushrooms in supportive cancer therapies: approach to anti-cancer effects and putative mechanisms of action.

Fungal Diversity, 55 (1), 1-35 (2012).

FI : 4,769

De Silva A.G. Dilani D., **Rapior S.**, Hyde K.D. et Bahkali A.H.

Medicinal mushrooms in preventing and control of diabetes mellitus.

Fungal Diversity, 56 (1), 1-29 (2012).

FI : 4,769

COMMUNICATIONS ORALES**2012**Fons F., Froissard D., Buatois B., Bessière J.M. et **Rapior S.**

Les Fougères : analyse d'effluves et parfumerie.

31^{èmes} journées internationales Huiles essentielles et Extraits (Digne les Bains, France, 20-22/09/2012).

Froissard D., Fons F., Chabrol L. et **Rapior S.**

Les Polypodiacées du Massif Central : Ecologie, Reconnaissance et Biodiversité. Hypothèses de comportement face au réchauffement climatique.

2^{èmes} rencontres végétales du Massif Central (Limoges, France, 10-14/10/2012).

Moreau P.A., Vogt H., Bourgade V., Fons F., **Rapior S.**, Malaval J.C. et Richard F., 2012.

La mycologie en Languedoc : Que faire de deux siècles d'archives ?

XXVI^{èmes} Journées mycologiques de la Fédération des Associations Mycologiques Méditerranéennes (F.A.M.M.) (Le Vigan, France, 29/10-03/11/2012).

POSTERS OU COMMUNICATIONS AFFICHEES

Vogt H., Moreau P.A., **Rapior S.**, Fons F., Bourgade V., Schatz B. et Richard F.

The use of diachronic data to address the question of climatic change: the case study of fungi in the French Mediterranean region.

3rd European Congress of Conservation Biology (Glasgow, Grande-Bretagne, 28/08-01/09/2012).

Fons F., Froissard D., Buatois B., Bessière J.M. et **Rapior S.**

Les Composés Organiques Volatils des Fougères et des Prêles d'intérêt en parfumerie.

31^{èmes} journées internationales Huiles essentielles et Extraits (Digne les Bains, France, 20-22/09/2012).

Froissard D., Fons F., Bessière J.M., Fruchier A. et **Rapior S.**

La chimie au service de la parfumerie dans « l'Accord Fougère » : quand l'imaginaire rejoint la nature.

31^{èmes} journées internationales Huiles essentielles et Extraits (Digne les Bains, France, 20-22/09/2012).

Froissard D., Fons F., Chabrol L. et **Rapior S.**

Les Polypodiacées du Massif central : Ecologie, Reconnaissance et Biodiversité.

2^{èmes} rencontres végétales du Massif Central (Limoges, France, 10-14/10/2012).

DIRECTION ET CO-DIRECTION DE M1 DEPUIS 2005

M1, Biologie Santé, Université Montpellier 1 (160 heures)

MICHALSKI DAMIEN. MAI-JUILLET 2012. SPECTROPHOTOMETRIE ET CHROMATOGRAPHIE PLANAIRE APPLIQUEES A LA COMPARAISON DU PROFIL PHENOLIQUE DE SALADES SAUVAGES.

NANCY

Nancy-Université
Laboratoire de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie
5 rue Albert Lebrun - B.P. 80403
54001 NANCY cedex
Tél : 03 83 68 21 80 Fax : 03 83 68 21 92

COMPOSITION DU LABORATOIRE en 2012

Enseignants chercheurs : 3

Professeur : Dominique LAURAIN-MATTAR*

Professeur : Max HENRY*

Maître de Conférences : Blandine MOREAU

dominique.mattar@univ-lorraine.fr max.henry@univ-lorraine.fr
blandine.moreau@univ-lorraine.fr

*Membre de l'UMR 7565 CNRS, Groupe SUCRES dirigé par le Dr. Yves CHAPLEUR –
Contrat quadriennal 2009-2012.

Etudiants : 3 doctorants et 1 étudiant Master 2 recherche

Sahar SALIBA – 1^{ère} année de thèse de doctorat, Ecole Doctorale SESAMES
(Directeur D. LAURAIN-MATTAR)

Afra KHIRALLA - 1^{ère} année de thèse de doctorat en co-tutelle avec l'Université de
Khartoum-Soudan (Directeur D. Laurain-Mattar)

Nahla ALLAGABO FADLELMULA 1^{ère} année de thèse de doctorat en co-tutelle avec
l'Université de Khartoum-Soudan (Directeur D. Laurain-Mattar)

Sahar SALIBA - Master 2 recherche « Chimie alimentaire », Université Saint Joseph,
Beyrouth, Liban. « Elicitation de la voie de biosynthèse des alcaloïdes isoquinoléiques
inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à partir de cultures *in vitro* de *Leucojum astivum* »,
soutenance en juillet 2012.

Personnel technique : 1,5

THEMES DE RECHERCHE

Notre projet s'inscrit dans la recherche de principes actifs naturels pour le développement de
thérapeutiques innovantes anticancéreuses, antibactériennes et antidégénératives. Dans ce
cadre, nous avons pour objectifs d'extraire, purifier et identifier de nouvelles molécules
naturelles à partir d'une part, de plantes choisies selon les données ethnopharmacologiques et
d'autre part, à partir de tissus végétaux multipliés en conditions contrôlées.

Actuellement, l'objectif de notre projet est de développer une méthode alternative de
production de la galanthamine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé dans le

traitement de la maladie d'Alzheimer, ou d'un précurseur biogénétique par des cultures de tissus végétaux *in vitro*. Ces cultures constituent un excellent matériel pour l'étude des voies métaboliques qui est une approche intéressante en vue d'augmenter l'accumulation de galanthamine dans les tissus végétaux.

Une partie de ce projet a déjà été initiée dans l'Unité avec les travaux de M.F. Diop (Thèse de Doctorat, 2007) et les travaux d'A. El Tahchy (Thèse de Doctorat, 2010).

La suite du projet porte sur l'étude de la voie de biosynthèse de la galanthamine chez *Leucojum aestivum* (Thèse de S. Saliba en cours). Un second thème de recherche porte sur les saponines triterpéniques pentacycliques de Gypsophiles. L'objectif est d'abord d'isoler à l'état pur ces saponines à partir des racines naturelles de la plante entière ou bien à partir des racines excisées cultivées *in vitro*. et d'analyser leur structure chimique par spectrométrie de masse et RMN puis d'étudier à l'aide de puces à ADN et de techniques de biologie moléculaire (RT-PCR notamment) leurs activités immuno-stimulantes et apoptotiques sur des macrophages humains en culture *in vitro*.

Un troisième thème de recherche porte sur l'étude phytochimique de plusieurs plantes endémiques au Soudan dans le cadre de la thèse de Doctorat d'Université de Sakina Yagi (1^{er} juillet 2011). En particulier, les travaux se rapportent aux études phytochimique et biologique de : *Hydnora johannis* Beccari (Hydnoraceae) et *Citrullus lanatus* (Thunb.) Matsum. et Nakai var. *citroides* (Bailey) Mansf. (Cucurbitaceae). Les travaux de phytochimie se poursuivent avec deux doctorantes (A. Khiralla et N. Allagabo Fadlelmula en première année de thèse).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications internationales

YAGI S., CHRETIEN F., DUVAL R.E., FONTANAY S., MALDINI M., PIACENTE S., HENRY M., CHAPLEUR Y. and LAURAIN-MATTAR D.
Antibacterial activity, cytotoxicity and chemical constituents of *Hydnora johannis* roots. South African Journal of Botany, 2012, 78, 228-234.

PTAK A., SIMLAT M., LAURAIN-MATTAR D., KWIECIEN M.
Characteristics of *Leucojum aestivum* plants propagated in *in vitro* bioreactor culture and on solid media containing cytokinins.
Engineering in Life Science, 2012, DOI: 10.1002/elsc.201200109, 00,N° 00, 1-10.

VOUTQUENNE-NAZABADIOKO L., GEVRENOVA R., BORIE N., HARAKAT D., SAYAGH C., WENG A., THAKUR M. and HENRY M. 2013
Triterpenoid saponins from roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. *Phytochemistry*,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.03.001>

YAGI S., DROUART N., BOURGAUD F., HENRY M., CHAPLEUR Y. and LAURAIN-MATTAR D.

Antioxydant and antiglycation properties of *Hydnora johannis* roots.
South African Journal of Botany, 2013, 84, 124-127.

PTAK A., EL TAHCHY A., SKRZYPEK E., WOJTOWICZ T. and LAURAIN-MATTAR D.
Influence of auxins on somatic embryogenesis and alkaloid accumulation in *Leucojum aestivum* callus.

Central European Journal of Biology, 2013, accepté, sous presse.

Communications orales

LAURAIN-MATTAR D.

Influence of deuterium labeled-4'-O-methylnorbelladine feeding on Amaryllidaceae alkaloid accumulation. Communication orale, Annual Conference of Postgraduate Studies and Scientific Research, Khartoum, 17-20 février 2012.

HENRY M.

New Very Polar Triterpenoid Saponins from *Argania spinosa* Kernels Cakes. Communication orale, Annual Conference of Postgraduate Studies and Scientific Research, Khartoum, 17-20 février 2012.

Thèses de Doctorat en Pharmacie

Mayer Florence. « Utilisation thérapeutique des huiles essentielles : étude de cas en maison de retraite ». Université de Lorraine, 30 mars 2012.

Jouault Solène. « La qualité des huiles essentielles et son influence sur leur efficacité et sur leur toxicité ». Université de Lorraine, 4 avril 2012.

Wennert Anne-Laure. « Hoodia gordonii : une plante d'Afrique du Sud, de son utilisation traditionnelle vers un nouvel usage thérapeutique ». Université de Lorraine, 29 juin 2012.

Bastien Thouvenin. « Coca et cocaïne : de l'usage traditionnel à l'addiction ». Université de Lorraine, 1^{er} juin 2012.

Wagner Véronique. « De Stevia rebaudiana à la Stevia : parcours chaotique de « L'herbe sucrée » parmi les édulcorants ». Université de Lorraine, 3 juillet 2012.

Toparslan Cihan. « A propos de *Nigella sativa* L. » Université de Lorraine, 25 septembre 2012.

Messer Christelle. « Compléments alimentaires à base de plantes et médicaments à base de plantes : différences et similitudes ». Université de Lorraine, 28 septembre 2012.

Mraovic Amandine. « La levure de riz rouge dans la prévention du risque cardiovasculaire-médicament ou complément alimentaire ? ». Université de Lorraine, 25 octobre 2012.

COLLABORATIONS

Department of Plant Breeding and Seed Science, Université d'Agriculture, Cracovie, Pologne.
Convention de coopération internationale (réf. N° 2006/05).

Laboratoire de Botanique, Université de Khartoum, Soudan (Dr. S. Yagi).
Convention de coopération internationale (réf. N° 2009/15).

Département de Chimie, Université Saint Joseph, Beyrouth, Liban.
Convention de coopération internationale (réf. SRI-UHP N° 2010/05).

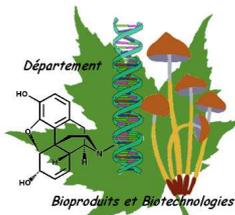
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif-sur-Yvette (Dr. C. Guillou).

Institut National Polytechnique de Lorraine – LAE, 2 Avenue Forêt de Haye, 54500 Vandoeuvre (Pr. F. Bourgaud).

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of Medicine, 2, Dunav str., 1000 Sofia, Bulgaria

Department of Plant Biochemistry, Faculty of Biology, University of Warsaw, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa, Poland

NANTES



Département Bioproduits
Service de Pharmacognosie et Phytothérapie



Université de Nantes

Groupe de Recherche MMS « Mer Molécules Santé » - EA 2160 (Dir. Y.F. Pouchus)

Equipe « Pharmacochimie et Toxinologie des Micromycètes Marins »

Composition de l'équipe :

Enseignants-Chercheurs :

Dr Olivier Grovel, MCU pharmacognosie (resp du service Pharmacognosie et Phytothérapie)
Dr Karina-Ethel Petit, MCU pharmacognosie
Dr Catherine Roullier, MCU pharmacognosie (recrutement septembre 2012)
Pr Yves-François Pouchus, PU botanique-mycologie
Dr Nicolas Ruiz, MCU botanique-mycologie
Dr Claire Sallenave-Namont, MCU botanique-mycologie
Dr Marieke Vansteelandt, ATER pharmacognosie (jusqu'en septembre 2012)

IATOSS :

Chantal Simonato, secrétaire
Marie-Claude Boumart, Technicien
Thibaut Robiou Du Pont, Technicien

Post-Doctorant :

Dr Yann Guitton

Doctorants en 2012 :

Marie Geiger
Elodie Blanchet

Thématique de l'équipe :

Chimiodiversité, métabolomique et valorisation des micromycètes marins

Résumé

Les micromycètes sont une source durable de métabolites accessibles sans atteinte à l'intégrité des écosystèmes puisque cultivables en laboratoire. Parmi ceux-ci, les champignons filamenteux isolés du milieu marin ont été relativement peu étudiés à ce jour. Dans le cadre des travaux du groupe MMS, les souches fongiques marines isolées du milieu côtier et estuarien de Loire-Atlantique, et conservées dans la mycothèque du laboratoire, sont cultivées, extraites et analysées afin de mettre en évidence la production de métabolites d'intérêt que ce soit pour des recherches fondamentales (études du métabolome, des voies de biosynthèse, de la chimiotaxonomie) ou appliquées à la recherche de mycotoxines ou de composés à propriétés valorisables en thérapeutique ou industriellement.

Axes de recherche :

1) Gestion et développement de la mycothèque marine de MMS

Collection de plus de 800 souches fongiques isolées des zones conchylicoles régionales. Identification et typage par séquençage génétique.

2) Les peptaïbols, premières mycotoxines marines

- identification de peptaïbols, peptides linéaires lipophiles produits par les espèces fongiques du genre *Trichoderma* (recensement, séquençage)
- utilisation des profils métaboliques des peptaïbols en chimiotaxonomie du genre *Trichoderma*
- étude des peptides synthétases et de leurs gènes afin de comprendre la biosynthèse des peptaïbols
- définir le risque pour les coquillages et leurs consommateurs liés à la présence de peptaïbols et/ou autres mycotoxines dans les zones aquacoles (dont étude des potentialisations de toxicité mycotoxines/phyco-toxines)

3) Déréplication, métabolomique, et molécules d'intérêt thérapeutique

- mise au point de méthodes de déréplication (LC-DAD-HRMSⁿ) en vue de la mise en évidence de métabolites secondaires originaux valorisables dans les domaines pharmaceutique (nouveaux chefs de files thérapeutiques), agro-alimentaire, cosmétique (pigments, anti-oxydants...) ou toxilogique (sécurité alimentaire en zones conchylicoles).
- mise au point d'outils pour l'analyse métabolomique de souches fongiques marines en conditions culturelles variables (approche OSMAC)
- mise en évidence, modélisation et identification structurale de séries d'analogues de métabolites secondaires d'intérêt par couplages LC-HRMS/MS
- étude des voies biosynthétiques d'alcaloïdes indoliques et de méroterpènes de *Penicillium*.
- isolement et identifications de métabolites bioactifs valorisables :
 - substances neuroactives
 - substances antitumorales (ostéosarcomes)
 - substances immunosuppressives

Production scientifique :

Articles dans des revues internationales avec comité de lecture

Matallah-Boutiba A., Ruiz N., Sallenave-Namont C., Grovel O., Amiard J.C., Pouchus Y.F., Boutiba Z. (2012)
Screening for toxic marine-derived fungi in Algerian mussels and their immediate environment.
Aquaculture, 342-343, 75-79.

Grovel O., Vansteelandt M., Blanchet E., Petit K., Le Bot R., Egorov M., Pouchus Y.F. (2012)
New terpenoid from marine-derived *Penicillium* with potent anticancer activity in osteosarcoma models. (abstr)
Planta Med. 78, 1046.

Petit K., Grolleau F., Todorovic S.M., Joskovic P.M., Yong Lee W., Biard J.F., Hammon A., Pouchus Y.F., Lapied B. (2012)
First selective potentiation of Ca²⁺ current through neuronal T-type calcium channels by the marine terpene fulvol acetate. (abstr)
Planta Med. 78, 1052.

Vansteelandt M., Kerzaon I., Blanchet E., Fossi Tankoua O., Robiou du Pont T., Joubert Y., Monteau F., Le Bizec B., Frisvad J.C., Pouchus Y.F., Grovel O. (2012)
Patulin and secondary metabolite production by marine-derived *Penicillium* strains
Fungal Biol. 116, 954-961.

Vansteelandt M., Blanchet E., Egorov M., Petit F., Toupet L., Bondon A., Monteau F., Le Bizec B., Thomas O., Pouchus Y.F., Le Bot R., Grovel O. (2013)
Ligerin, an antiproliferative chlorinated sesquiterpenoid from a marine-derived *Penicillium* strain.
J. Nat. Prod., 76(2), 297-301.

Petit K., Biard J.F. (2013)

Marine natural products and related compounds as anticancer agents: an Overview of their Clinical Status.
Anticancer Agents Med. Chem., 13(4), 603-631.

Carroux A., Van Bohemen A.I., Roullier C., Robiou du Pont T., Vansteelandt M., Bondon A., Zalouk-Vergnoux A., Pouchus Y.F., Ruiz N.

Unprecedented 17-residue peptaibiotics produced by marine-derived *Trichoderma atroviride*.
Chem. Biodivers., doi: 10.1002/cbdv.201200398.

Conférences données à l'invitation du Comité d'organisation dans un congrès national ou international.

Pouchus YF.

Microorganismes eucaryotes en milieu marin.

Ecole thématique d'écologie chimique (ETEC) du CNRS, Fréjus, juin 2012

Communications orales avec actes dans un congrès international

Vansteelandt M., Blanchet E., Petit K.E., Egorov M., Le Bot R., Pouchus Y.F., Grovel O.
Fungal anticancer drugs from the sea: new sesquiterpenoids from a marine-derived strain of *Penicillium nov. sp.* for osteosarcoma treatment.

Natural Anticancer Drugs International Symposium, NAD 2012, Olomouc, République Tchèque, juillet 2012

Blanchet E., Vansteelandt M., Geiger M., Le Bot R., Egorov M., Petit K.E., Pouchus Y.F., Grovel O.

Marine natural and semisynthetic fumagillin derivatives as anti-osteosarcoma agents.

Natural Anticancer Drugs International Symposium, NAD 2012, Olomouc, République Tchèque, juillet 2012

Grovel O., Vansteelandt M., Blanchet E., Petit K., Le Bot R., Egorov M., Pouchus Y.F.

New terpenoid from marine-derived *Penicillium* with potent anticancer activity in osteosarcoma models.

8th International Congress for Natural Products Research (ICNPR 2012), New-York, USA, juillet 2012

Petit K., Grolleau F., Todorovic S.M., Joskovic P.M., Yong Lee W., Biard J.F., Hammon A., Pouchus Y.F., Lapied B.

First selective potentiation of Ca²⁺ current through neuronal T-type calcium channels by the marine terpene fulvol acetate.

8th International Congress for Natural Products Research (ICNPR 2012), New-York, USA, juillet 2012

Hess P., Geiger G., Wüst B., Mondeguer F., Sibat M., Glauner T., LeRoy E., Leprêtre T., Hervé F., Vanel F., Grovel O., Pouchus Y.F., Séchet V.

High resolution mass spectrometric techniques coupled to a cytotoxicity assay for the characterisation of the metabolome of harmful algae, with a focus on *Vulcanodinium rugosum*, an emerging producer of Pinnatoxins.

15th International Conference on Harmful Algae (ICHA), Gyeongnam, Corée du Sud, Novembre 2012

Geiger M., Grovel O., Pouchus Y.F., Hess P.

Development of a bio-assay suite for the detection of bio-active compounds from micro-algae and fungi in shellfish.

WMF meets IUPAC (World Mycotoxin Forum), Rotterdam, Pays Bas, novembre 2012

Communications par affiche dans un congrès international ou national

Blanchet E., Vansteelandt M., Geiger M., Le Bot R., Pouchus Y.F., Grovel O.

LCHRMS/MS investigation of a new marine-derived *Penicillium* species for the rapid detection of original bioactive compounds.

8th International Congress for Natural Products Research (ICNPR 2012), New-York, USA, juillet 2012

Geiger M., Brochard S., Grovel O., Pouchus Y.F., Séchet V., Hess P.

Usefulness and limitations of a cytotoxicity assay using KB cells to detect lipophilic toxins in algal and mussel (*Mytilus edulis*) matrices.

20th SFET Meeting Toxins : From Threats to Benefits, Paris, France, décembre 2012

Geiger M., Deslanglois G., Hogeveen K., Fessard V., Abadie E., Leprêtre T., Mondeguer F., Hervé F., Séchet V., Grovel O., Pouchus Y.F., Hess P.

In vitro toxicity of Pinnatoxin-G, crude and fractionated extracts of *Vulcanodinium rugosum*.

20th SFET Meeting Toxins : From Threats to Benefits, Paris, France, décembre 2012

Brevets

Egorov M., Le Bot R., Petit F., Grovel O., Pouchus Y.F., Vansteelandt M.
Preparation of fumagillol derivatives useful for the treatment or prevention of bone tumors.
Brevet Fr. (2012), FR 2973376 A1 20121005.
PCT Int. Appl. (2012), WO 2012130906 A1 20121004

Ouvrages scientifiques

Ruiz N., Roullier C., Petit K.E., Sallenave-Namont C., Grovel O., Pouchus Y.F.
Marine-derived *Trichoderma* as a source of new bioactive metabolites
In "Trichoderma- genetics and applications", P. Mukherjee ed., CABI, UK (sous presse)

Ouvrages de vulgarisation

Pouchus Y.F.
Guide de poche de mycologie officinale (2012)
Coll. Tec & Doc, Lavoisier Ed., Paris, 132 p

Dépôt de séquences de souches de micromycètes marins dans la base Genbank

Robiou Du Pont T., Joubert Y. Poirier L., Ruiz N., Sallenave Namont, Pouchus YF. (2012)
Dépôts de séquence ITS de *Penicillium* et de *Trichoderma/Hypocrea* spp.
Numéros d'accèsion Genbank : JQ653083 ; JQ653084 ; JQ653085 ; JQ653086 ; JQ653087 ; JQ653088 ;
JQ653089 ; JQ653090 ; JQ653091 ; JQ653092 ; JQ653064 ; JQ653072 ; JQ653059 ; JQ653060 ; JQ653061 ;
JQ653063 ; JQ653066 ; JQ653067 ; JQ653074 ; JQ653075 ; JQ653076 ; JQ653078 ; JQ653081 ; JQ653062 ;
JQ653056 ; JQ653068 ; JQ653069 ; JQ653070 ; JQ653071 ; JQ653073 ; JQ653077 ; JQ653079 ; JQ653080 ;
JQ653082 ; JQ608473 ; JQ653055 ; JQ653054 ; JQ653065 ; JQ653057 ; JQ653058 ; JN794527

Organisation de colloques de portée nationale/internationale

Pouchus Y.F.
Président du Comité scientifique des 60^{èmes} Mycologiades Internationales, Bellême, octobre 2012

Diffusion de la connaissance

Pouchus Y.F.
« Les Russulales en officine », conférence aux 60^{èmes} Mycologiades Internationales, Bellême, octobre 2012

Pouchus Y.F.
« Les champignons, un autre monde », conférence à la Société des Sciences naturelles de l'Ouest de la France (SSNOF), Nantes, novembre 2012

Thèses d'exercice soutenues en 2012

ROLLET Perrine. Les extraits de pépins de pamplemousse : propriétés et usages. Confrontation avec la littérature scientifique. Dir. O. Grovel, 25 janvier 2012

LEPICIER Clotilde. *Mangifera indica* (L.) et *Sorghum bicolor* (L.) : approche ethnopharmacologique et utilisation traditionnelle dans un traitement anti-anémique au sein d'un centre de soins au Bénin. Dir. O. Grovel, 10 mai 2012

LE GALLIOT Claire. Les différentes espèces du genre *Phytolacca* : connaissances actuelles et recherches en cours pour des utilisations futures. Dir. O. Grovel, 26 juin 2012

HOURCADE Thomas. Ressources documentaires et organisation pour la recherche d'informations à destination des professionnels de santé et la mise en place d'une veille scientifique en oncologie au centre d'information médicale de Sanofi. Dir. O. Grovel, 26 juin 2012

Thèses de doctorat en cours

Geiger Marie (Encadr. Y.F. Pouchus, P. Hess et O. Grovel), depuis novembre 2009. « Bioactivité de métabolites fongiques et micro-algales dans le milieu marin environnant les coquillages ». Financement Région des Pays de la Loire. Equipe CHIM / IFREMER - Labo PHYC

Blanchet Elodie (Encadr. Y.F. Pouchus et O. Grovel), depuis décembre 2010. « Isolement, caractérisation et étude pharmacologique de substances fongiques marines à activité antiproliférative sur lignées tumorales osseuses ». Financement CIFRE, entreprise Atlantic Bone Screen (ABS, PDG R. Lebot)

Van Bohemen Anne-Isaline (Encadr. Y.F. Pouchus, N. Ruiz et A. Vergnoux) depuis octobre 2012. « Métabolites fongiques en milieu marin : diversité et présence des peptaïbols en zones conchylicoles ». Financement allocation MESR.

Contrats / programmes

- GDR CNRS BioChiMar (Biodiversité et chimiodiversité marines) – Y.F. Pouchus coordinateur axe microorganismes
- Programme régional CHIMIMAR - O. Grovel coordinateur
- Programme régional COLNACOQ
- Contrat de collaboration industrielle « Co-développement de substances à visée antitumorale » 08U-091 entre l'Université de Nantes (Equipe MMS-EA2160) et la société ABS (Atlantic Bone Screen, Dir. R. Le Bot), depuis 2007. O. Grovel coordinateur
- Programme LAGMAR/REMER « Bio-prospection et caractérisation de métabolites bioactifs extraits d'organismes marins lagunaires », Université d'El-Jadida, Maroc, depuis 2006 – K.E. Petit coordinatrice

Collaborations

- John Bisset - Ottawa-Canada
- Jens Frisvad – Fungal Research Group, DTU- Lyngby Danemark
- Zouher Amzil – Laboratoire PHYC, IFREMER Nantes
- Philipp Hess – Laboratoire PHYC, IFREMER Nantes
- Aric Wiest – Fungal Genetics Stock Center, University of Missouri, Kansas city
- Amaria Matallah Boutiba – Laboratoire de Microbiologie, Université d'Oran, Algérie
- Ronan Le Bot - société Atlantic Bone Screen
- Bernard Van Hove - Unité Inserm 643, Université de Nantes
- Bruno Lapied - Laboratoire RCIM-EA2647 Université d'Angers

**PARIS
DESCARTES**

COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2012

Chercheurs Universitaires :

- 3 professeurs
- 6 maîtres de conférences
- 1 ATER
- 1 Assistant-ingénieur
- 1 technicienne
- Etudiants de 3^{ème} cycle : 10 (1 étudiant en M2, 9 étudiants en thèse de doctorat d'université dont 4 en cotutelle)

THÈMES DE RECHERCHE:

Le laboratoire est spécialisé dans l'isolement, l'étude structurale, l'hémisynthèse et la synthèse totale de substances naturelles d'intérêt biologique, en particulier à activités antitumorales et anti-infectieuses. Plusieurs axes sont actuellement développés :

1- Isolement et détermination de structure de métabolites secondaires, modèles pour la conception de nouveaux agents antitumoraux

L'isolement et la détermination de structure de substances naturelles revêt un intérêt tout particulier pour la recherche de nouvelles "têtes de série" actives dans le domaine des cytotoxiques et antitumoraux. Le choix des familles botaniques se fait le plus souvent dans le cadre de collaborations avec des établissements partenaires en Thaïlande, à Madagascar, au Cameroun. Les activités cytotoxiques, anti-infectieuses antiparasitaires des métabolites secondaires isolés sont évaluées dans le cadre de collaborations (ICSN, Muséum national d'histoire naturelle). Des travaux phytochimiques sur des espèces de *Gardenia* et de *Kermadecia* de Nouvelle-Calédonie, des *Dipterocarpaceae* de Thaïlande ainsi que de *Symphonia* de Guyane sont actuellement en cours.

2 - Synthèse totale d'analogues structuraux de produits naturels bioactifs

Série benzophénanthroline. La fagaronine et la nitidine sont deux alcaloïdes de série benzo[c]phénanthridine responsables de l'activité antitumorale d'extraits de Rutaceae du genre *Zanthoxylum* L. Cette activité est corrélée à une inhibition de l'ADN-topoisomérase I, par un mécanisme différent de celui des dérivés de la camptothécine. Les deux molécules sont actives sur de nombreuses lignées leucémiques *in vivo*, notamment sur les lignées murines L1210 et P388, mais leur spectre d'activité vis-à-vis des tumeurs expérimentales solides reste assez limité. Ces données justifient la synthèse d'analogues structuraux, afin d'étendre le spectre d'activité de cette série vers les tumeurs solides. Nous avons réalisé la synthèse d'une première génération de dérivés isostères mais non quaternarisés de séries benzo[c][1,7] et [1,8]phénanthroline. Les études actuelles portent d'une part sur la synthèse, orientée par l'évaluation biologique, de dérivés de ces composés de première génération et d'autre part sur la préparation de nouvelles séries de composés reposant sur des données de la modélisation moléculaire. Une petite chimiothèque de composés tricycliques de type phénanthridinone a également été obtenue par la mise au point de réactions de couplage palado-catalysé entre 2 unités bromobenzamides avec une étonnante sélectivité dépendante du solvant.

Analogues contraints de la combrétastatine. Un thème de recherche concernant des composés ciblant la vascularisation tumorale est également développé. C'est en effet une

approche prometteuse pour le traitement des cancers solides puisque les neo-vaisseaux tumoraux fournissent les éléments nécessaires à la survie et à la croissance des cellules tumorales et sont à l'origine des phénomènes de métastase. Les composés antivasculaires utilisent les différences entre les vaisseaux des tumeurs et ceux des tissus sains : organisation et membrane basale incomplètes, perméabilité et activité proliférative accrues. Ils induisent une ischémie aboutissant à une nécrose de la tumeur. La plupart d'entre eux sont des agents tubulo-affins, agissant sur ou à proximité du site de fixation de la colchicine. Leur chef de file est le phosphate de la combretastatine A-4, actuellement en essais cliniques de phase II/III. Ce dernier présente des inconvénients dont son instabilité résultant de l'isomérisation du pont stilbène. Des analogues stabilisés par conjugaison avec une fonction amide et les 3-aryloxyindoles déjà préparés au laboratoire ne présentent plus cet inconvénient et se sont montrés très actifs sur les tests in vitro réalisés (cytotoxicité, test tubuline, modification de la morphologie des cellules endothéliales). Des analogues de type pyrrolocarbazoles montrent en particulier lorsqu'ils sont substitués sur le cycle A par un méthoxyle une activité de même type que celle des combretastatines prouvant qu'ils se comportent comme des analogues contraints.

Série pyranodibenzofuranne. Enfin, en se basant sur les modèles que constituent d'une part l'acide usnique, dibenzofurane présentant une très faible activité antimycobactérienne isolé de nombreuses espèces de lichens et du motif privilégié diméthyl pyrane présent chez de nombreux composés naturels antibactériens, nous avons conçu une nouvelle série de composés antituberculeux, les benzofuro[3,2-f][1]benzopyranes. Cette série est actuellement développée en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris. Son mécanisme d'action a fait l'objet d'études en collaboration avec l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, CNRS UMR 5089 (équipe de M. Daffé), Université de Toulouse III.

3 - Matières premières chirales d'origine naturelle en tant que source de diversité chimique

Le laboratoire s'est orienté vers 2 grandes thématiques : les iridoïdes d'une part et les PPAPS (Polyphényls Polyprényls AcylPhloroglucinol) d'autre part.

Iridoïdes :

Dans le domaine des produits naturels, la découverte de molécules bioactives résulte traditionnellement du criblage de composés issus de moûts de fermentation de microorganismes, de végétaux supérieurs ou d'animaux. Un autre accès à la diversité chimique, peu développé jusqu'à présent, consiste à utiliser des matières premières chirales abondantes à l'état naturel pour les transformer en synthons et châssis moléculaires (scaffolds). Dans ce cadre, les iridoïdes, glycosides à génine monoterpénique de squelette cyclopentano[c]pyrane hautement fonctionnalisés, constituent des matières premières de choix pour l'exploitation du "pool chiral". Ce programme utilise des composés abondants à l'état naturel et facilement extractibles comme l'aucuboside (*Aucuba japonica*), le sweroside (*Lonicera tatarica*) ou l'oleuropeine (*Olea Europaea*) qui sont extraits et isolés par des procédés de chimie verte. Il développe une chimie adaptée à la complexité des squelettes terpéniques afin de préparer par synthèse parallèle des chimiothèques de composés originaux qu'il destine à l'évaluation biologique comme des polyols, des nouveaux hétérocycles polyfonctionnalisés, des aminoacides glycosylés et des aminoacides non protéogéniques à conformation bloquée...

PPAPS (Polyphényls Polyprényls AcylPhloroglucinol) :

Depuis maintenant 2 ans, une nouvelle thématique, concernant les PPAPS, a été introduite au laboratoire. Le choix de techniques douces et sélectives a permis d'introduire des modifications structurales précises sur ces molécules polyfonctionnalisées (Guttiférone A par exemple). L'utilisation de trois approches synthétiques complémentaires a été mise en place : méthode classique de synthèse, bioconversion par des microorganismes et électrochimie afin d'obtenir la plus grande diversité chimique possible. Les premiers produits ainsi obtenus doivent maintenant faire l'objet de screenings biologiques.

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

- D. Bellenot, H. Toure, I. Chanel-Audigier, M. Brum, P. Abbe, P. Alet, B. Baghdikian, E. Barrau, E. Bourny, H. Dufat, O. Garinot, M. Lugez, A. Maciuk, G. Portier, C. Romerales, O. Saperas, J.M. Seigneuret, R. Soussain, K. Taoubi, F. Versini ; Problématiques liées au développement d'une procédure analytique de dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s) I. Données de la littérature et commentaires, *STP-Pharma Pratiques* **22** (1), 3-15 (2012)

- D. Bellenot, M. Brum, H. Dufat, C. Romerales ; Problématiques liées au développement d'une procédure analytique de dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s) II. Revue des méthodes de dosage utilisées dans la Pharmacopée, commentaires et données expérimentales, *STP-Pharma Pratiques*, **22** (6), 347-362 (2012)

-R. Grougnet, P. Magiatis, H. Laborie, D. Lazarou, A. Papadopoulos, A.-L. Skaltsounis ; Sesamolol Glucoside, Disaminy Ether and Other Lignans from Sesame Seeds, *J. Agric. Food Chem.*, **60**, 108-111 (2012)

- M. Satiraphan, P. Pamornsilpadaharm, U. Sotanaphun, C. Sittisombut, F. Raynaud, C. Garbay, S. Michel, X. Cachet ; Lupane triterpenes from the leaves of the tropical rain forest tree *Hopea odorata* Roxb. and their cytotoxic activities, *Biochem. Syst. Ecol.*, **44**, 407-412, (2012)

- M. D. J. Dongfack, M.-C. Lallemand, V. Kuete, C. D. Mbazon, J.-D. Wansi, H. T. Van-Dufat, S. Michel, J. Wandji ; A new Sphingolipid and Furanocoumarins with Antimicrobial Activity from *Ficus exasperata*, *Chem. Pharm. Bull.*, **60** (8), 1072-1075 (2012)

- Y. Fromentin, P. Grellier, J.-D. Wansi, M.-C. Lallemand, D. Buisson ; Yeast-mediated xanthone synthesis through oxidative intramolecular cyclisation, *Org. Lett.*, **14** (19), 5054-5057 (2012)

-E. Kouloura, M.-C. Lallemand, M. Halabalaki, S. Nam, R. Jove, A.-L. Skaltsounis, Cytotoxic Prenylated Acetophenone Dimers from *Acronychia pedunculata* L.(Miq.) *J. Nad. Prod.*, **75**, 1270-1276 (2012)

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES : Congrès Internationaux

- Y. FROMENTIN, P. GRELLIER, S. MICHEL, D. BUISSON, M.-C. LALLEMAND
Semisynthesis of guttiferone A analogs. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research: Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1075, (2012)

- M. SATIRAPHAN, P. PAMONSINLAPATHAM, U. SOTANAPHUN, C. SITTISOMBUT, F. RAYNAUD, C. GARBAY, S. MICHEL, X. CACHET
3,4-Secocycloartane and lupane triterpenes from the leaves of the tropical rain forest tree *Hopea odorata* Roxb. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human

Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1234 (2012)

- C. LEMUS, M. Kritsanida, A. CANET, S. MICHEL, B. DEGUIN, R. GROUGNET
Cymoside, a monoterpene indole alkaloid with an unprecedented hexacyclic bridge skeleton and other secondary metabolites from *Chimarrhis cymosa* (Rubiaceae). VIII Simposio Brasileiro de Farmacognosia, First international symposium of pharmacognosy, Ilheus, Brazil, avril 2012

- D. MARKOVIĆ, R. GROUGNET, Y. SALLE DE CHOU, B. DEGUIN
Efficient, Fast and Environmentally-Friendly Purification of Aucubin Using Centrifugal Partition Chromatography. VIII Brazilian Symposium on Pharmacognosy, First international symposium of pharmacognosy, Ilheus, Bahia, Brésil, avril 2012

- H. LEMOINE, B. DEGUIN, R. GROUGNET
Quick, efficient and environment-friendly recovery of iridoids from the leaves and stems of *Lonicera tatarica* (Caprifoliaceae). VIII Brazilian Symposium on Pharmacognosy, First international symposium of Pharmacognosy, Ilheus, Bahia, Brésil, avril 2012.

- L. M. HOANG, G. G. CHABOT, P. GRELLIER, L. QUENTIN, V. DUMONTET, B. DEGUIN, R. GROUGNET.
Evaluation of antiangiogenic and antiparasitic activities of flavonoids from new-caledonian *Gardenia* species (Rubiaceae) and their modified analogues. VIII Brazilian Symposium on Pharmacognosy, First international symposium of pharmacognosy, Ilheus, Bahia, Brésil, avril 2012.

- A. OLLIVIER, R. GROUGNET, D. ABBAOUI, J. ARDISSON, B. DEGUIN, S. BOUTEFNOUCHET.
Multi-Grams Scale Purification of the SERCA Inhibitor Thapsigargin from *Thapsia Garganica* Roots Using Centrifugal Partition Chromatography. VIII Brazilian Symposium on Pharmacognosy, First international symposium of Pharmacognosy, Ilheus, Bahia, Brésil, avril 2012.

- H. LEMOINE, B. DEGUIN
Synthesis of small library of secologanin analogs starting from sweroside and oleuropein. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1049, (2012) (co)

- N. MEXIA, S. MICHEL, V. P. C. ROCHA, C. S. MEIRA, T. S. MACEDO, N. C. CARVALHO, F. R. NONATO, M. B. P. SOARES, A. -L. SKALTSOUNIS
Synthesis and biological activity of some C(9)-hydroxymethyl-5,11-dimethylellipticine derivatives. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1081, (2012)

- R. TUNDIS, B. DEGUIN, M. R. LOIZZO, M. BONESI, S. MICHEL, F. MENICHINI
Selective antiproliferative activity of spinasterol from *Physospermum verticillatum* against A549 and CQR-L23 cancer cells. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural

Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1106, (2012)

- H.L. MAI, G.G. CHABOT, P. GRELLIER, L. QUENTIN, V. DUMONT, S. MICHEL, B. DEGUIN, R. GROUGNET

Evaluation of the antiangiogenic and antiparasitic activities of flavonoids from gardenia species and their modified analogues. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1107, (2012)

- C. LEMUS, M. KRITSANIDA, A. CANET, S. MICHEL, B. DEGUIN, R. GROUGNET

Cymoside, an original hexacyclic monoterpene indole alkaloid and others compounds from *Chimarrhis cymosa* (Rubiaceae). 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1215, (2012)

- Q.D. THAI, J. THOUMTCHOUA, S. MITAKU, S. MICHEL, B. DEGUIN, M. HALABALAKI, A.L. SKALTSOUNIS

UHPLC-LTQ-ORBITRAP based identification and HSCCC isolation of antifungal components from platanus sp. (Platanaceae). 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1224, (2012)

- M. SATIRAPHAN, Q. D.THAI, P. PAMONSINLAPATHAM, F. RAYNAUD, C. GARBAY, S. MICHEL, X. CACHET

Lupane triterpenes from the leaves of the tropical Rain Forest Tree *Hopea odorata* (Dipterocarpaceae). 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1234, (2012)

- H. LEMOINE, R. GROUGNET, B. DEGUIN

Fast and efficient process for recovery of naturally abundant chiral synthon : iridoids from *Lonicera tatarica*. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1267, (2012)

- A. OLLIVIER, R. GROUGNET, D. MERIANE, J. ARDISSON, B. DEGUIN, S. BOUTEFNOUCHET

Quantification of the SERCA inhibitor Thapsigargin from *Thapsia garganica* L. roots. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1270, (2012)

- D. MARKOVIC, R. GROUGNET, Y.SALLÉ DE CHOU, B. DEGUIN

Centrifugal Partition Chromatography- Eco-friendly Method for the Multigram Purification of Aucubin and Aucubigenin. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products

and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1271, (2012)

- M. LITAUDON, E. LEBORGNE, C. REMEUR, V. DUMONTET, C. POULLAIN, O. THOISON, L. GAUTHIER, R. GROUGNET, B. DEGUIN, F. GUÉRITTE

Searching for iridoids from tropical plant species: detection, isolation and potential uses as raw chiral material. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1280, (2012)

- K. VOUGOGIANNOPOULOU, C. LEMUS, S. MICHEL, A. B. SMITH III, A.-L. SKALTSOUNIS, B. DEGUIN

Methodology for the preparation of olive oil secoiridoids. 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF International Congress on Natural Products research : Global Change, Natural Products and Human Health (ICNPR 2012)- 28th July- 1st August 2012, New York City USA. *Planta Med.*, **11**, 1285, (2012)

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES : Journées scientifiques

- M. KRITSANIDA, R. GROUGNET

Workshop NMR, Chembiofight Program visiting Experienced Researchers UNPSJB, Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina 12 Déc 2012

- Y. FROMENTIN, C. DUPLAIS, P. GRELLIER, P. LOISEAU, S. MICHEL, D. BUISSON, M.-C. LALLEMAND

Utilisation de microorganismes (Champignon levure bactérie) pour la biotransformation de principes actifs végétaux. 22^{ème} journées scientifiques de Stolon, Paris Août 2012

- Y. FROMENTIN, N. K. GABORIAUX, D. BUISSON, P. GRELLIER, S. MICHEL, M.-C. LALLEMAND

Hémisynthèse d'analogues de la Guttiréfone A. 20^{ème} Journée Jeunes Chercheurs de la société de Chimie Thérapeutique, Paris, Février 2012

- H. LEMOINE, B. DEGUIN

Synthesis of secologanin analogs : new synthon for the (bio)-synthesis of non-natural indolomonterpenic alkaloids, XIX^{ème} Journées des Jeunes chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique, Paris, 2012

- H. LEMOINE, B. DEGUIN

Synthesis of secologanin analogs : new synthon for the (bio)-synthesis of non-natural indolomonterpenic alkaloids. XIX^{ème} Journées des Jeunes chercheurs de la Société de Chimie Thérapeutique, Paris, 2012.

CONFÉRENCES SUR INVITATION

S. MICHEL

« Natural products models for the conception of new active products »
Simposio Brasileiro de Farmacognosia, I International Symposium of Pharmacognosy, Ilheus de Bahia, Brésil, 18-22 avril 2012

« Antitumoraux à activité antivasculaire: conception, synthèse et évaluation biologique d'analogues hétéroaromatiques de la combrétastatine A4 », Séance de l'Académie Nationale de Pharmacie, Paris, 6 juin 2012

« Natural products as model for the conception of bioactive compounds » - International Congress on Natural Products Research, New-York, 28 juillet-1 août 2012

T.H. DUFAT

"Drug Quality control and assurance" International scientific conference "Fake medicines: from fact to act" – 29-30 oct. 2012 – Hanoi University of Pharmacy

F.-H. POREE

'Nouveaux agents antitumoraux : synthèse et évaluation biologique d'analogues de benzophénanthridines naturelles, Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans, 14 juin 2012

M. KRITSANIDA

Bromoindirubins, from Tyrian purple to kinase inhibitors : an example of high value secondary metabolites of marine origin. VII Jornadas, Nacionales de Ciencias del Mar, Coloquio de Oceanografía Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina, 3 Déc 2012

R. GROUGNET

Application of centrifugal partition chromatography to the isolation of marine natural products. VII Jornadas, Nacionales de Ciencias del Mar, Coloquio de Oceanografía Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina, 3 Déc 2012

CONFÉRENCES DE DIFFUSION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

M.-C. LALLEMAND

« Produit Naturel : Bio-ressource et Modèle pour la recherche de composés bioactifs »

1- Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (LCBPT) UMR 8601 Directrice I. ARTAUD UFR Biomédicale Université Paris Descartes (14 Mai 2012)

2-ICMMO UMR 8182 Directeur J. P. MAHY Université Paris Sud (25 Avril 2012)

THÈSES DE DOCTORAT de l'UNIVERSITE

DILMAC (A.) –Synthèse d'iminosucres d'intérêt thérapeutique, Thèse de Doctorat de l'Université Paris Descartes, 25 juin 2012.

SATIRAPHAN (M.) –Etude phytochimique de deux Dipterocarpaceae de la forêt thaïlandaise : *Hopea odorata* Roxb. et *Dipterocarpus costatus* Gaertn. f. Thèse de Doctorat de l'Université Paris Descartes, 27 septembre 2012.

KHOURY (I.) –Synthèse et évaluation de composés de série pyranodibenzofurane actifs sur *Mycobacterium tuberculosis*, Thèse de Doctorat de l'Université Paris Descartes, 29 novembre 2012.

LEMOINE (H.) –Les sécoiridoïdes d'*Olea europaea* et du *Lonicera tatarica* : matières premières destinées à la conception de nouveaux synthons chiraux pour la synthèse de composés biologiquement actifs et outils pour le développement de nouvelles méthodes d'extraction et de synthèse, Thèse de Doctorat de l'Université Paris Descartes, 30 novembre 2012.

MÉMOIRES DE M2 :

LAM BAO V . : Synthèse et évaluation biologique d'analogues de combrétastatine A4
Master Mention Pharmacochimie et Pharmacologie moléculaire et cellulaire, juin 2012

THÈSES DE DOCTORAT en PHARMACIE (21)

BISMUTH F. :
Evolution des études pharmaceutiques en France ; étude du devenir des docteurs de 2006 à 2011, 25 Octobre 2012

LAHRECHE L. :
Etude de *Alstonia scholaris* de la famille des Apocynacées, 20 décembre 2012

PRILLEUX A. :
Les pathologies ORL et bronchiques à l'officine : conseils en phytothérapie et aromathérapie,
21 décembre 2012

NATAF J. :
Chrysanthemum morifolium (Ramet.) Tzvelev (Asteraceae) : Botanique, chimie et intérêts thérapeutiques, 26 octobre 2012

NOUCHI M. :
Bai ji (Bletilla striata (Thumb) Rchb.f., une drogue végétale de la médecine traditionnelle chinoise, 3 mai 2012

GRANDIN A. :
Une plante riche en lymonoïdes : *Malia tyosendan* Siebold & Zuccarini, 21 Juin 2012

LELOUCHE R. :
Etude chimique et biologiques des sous produits de la tomate, 3 Juill 2012

FLOURY H. :
L'acide 10-hydroxy-2-décenoïque, un élément majeur de la gelée royale ?, 3 juillet 2012

CROYDON E. :

Contribution à l'étude de *Corydalis yanhusuo*, plante utilisée en médecine traditionnelle chinoise, 13 Mars 2012

DUFAYET C. :

Etude de *Imperata cylindrica* L. Beauv., une plante de la médecine traditionnelle chinoise, 27 Janvier 2012

LEMARIE A. :

Les propriétés thérapeutiques des lichens : exemple de *Cetraria islandica*, 30 Janvier 2012

HERNANDO P. :

Etude d'une plante : *Xanthium sibiricum* Patr. ex Widder, 12 Janvier 2012

NGUYEN T. :

Botanique, chimie et pharmacologie de *Cirsium japonicum*, 5 mars 2012

CANET A. :

Extraction et isolement des lignanes de l'huile de sésame (*Sesamum indicum* L. Pedaliaceae), 3 février 2012

PARTOUCHE G. :

Prunus armeniaca : Métabolites et activités biologiques, 13 Juillet 2012

LUA C. :

Les phycocolloïdes en cuisine moléculaire, 17 Juillet 2012

KEALY B. :

Données épidémiologiques, recommandations préventives et thérapeutiques mises à jour dans la lutte contre le paludisme au Cambodge entre 2009 et 2011, 10 février 2012

MILLOT, J.-B. :

Etude chimique du genre *Physalis*, Solanaceae, 25 Octobre 2012

SITRUK, H. :

Plantago asiatica L., une drogue végétale de la médecine traditionnelle chinoise, 5 Septembre 2012

REDON A. :

Etude de trois espèces de pivoines herbacées : *Paconia lactiflora*, *Paconia veitchii* et *Paconia obovata*, 3 mai 2012

FRANCHI S. :

Le Matake, *gufola frondosa* (Dickson : Fries) S.F. Gray, Polyporaceae, 13 avril 2012

MALGUY J. : *Stevia rubaudiana*, le parfait concurrent de l'Aspartame, 6 mars 2012

PLOUSEAU J-C : *Buddleia officinalis* Maxim ; utilisation en médecine traditionnelle chinoise : diversité chimique et nouveaux espoirs thérapeutiques, 6 avril 2012

PARIS-SUD

UNIVERSITÉ DE PARIS SUD
LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE
FACULTÉ DE PHARMACIE
92296 CHÂTENAY-MALABRY CEDEX

Responsables :

Bruno FIGADÈRE (Recherche) et Guy LEWIN (Enseignement)

1- COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2012 (au 1/11/2012)

a- Enseignants-chercheurs et Chercheurs

- 1 Universitaires : 8
- 2 CNRS : 2

- ATER : 1
- Moniteurs et Doctorants-Enseignants : 2
- Doctorants / Master II : 8 /5

b- Personnel technique

- Universitaires : 5
- CNRS : 1

2- THÈMES DE RECHERCHE

Les travaux développés par le laboratoire de Pharmacognosie se situent à l'interface de la chimie des substances naturelles et de la biologie. Les domaines particulièrement abordés concernent la recherche de composés possédant des propriétés antiparasitaires, cytotoxiques, antibactériennes, antifongiques et neurotrophiques.

L'ensemble de ces travaux est étroitement associé au développement de nouveaux outils en méthodologie de synthèse (synthèse asymétrique, chimie biomimétique, « chimie verte », « chimie clic », chimie organométallique...), ainsi qu'au développement de techniques d'isolement et d'analyse de principes actifs (RMN, spectrométrie de masse, chromatographie de partage centrifuge,...).

La constitution d'une chimiothèque, fédérée au plan national avec la Chimiothèque-Patrimoine National, a été l'occasion d'établir une collection de molécules d'origine naturelle ou de synthèse au sein de notre laboratoire, disponible soit en plaques 96 puits, soit à l'état pur. L'association de notre chimiothèque avec une ciblothèque, en cours d'élaboration dans notre faculté, devrait nous permettre d'optimiser nos efforts dans le domaine de l'innovation thérapeutique.

A- Acétogénines des Annonaceae

Le lien entre parkinsonismes atypiques et consommation de fruits d'Annonaceae riches en acétogénines fait toujours l'objet de travaux (voir la saisine 2008-SA-0171 de l'AFSSA, du 28 avril 2010). L'examen de la composition en acétogénines de produits alimentaires (genre *Annona*) est poursuivie, avec développement méthodologique en CLHP / SM / SM (déréplication, dosage ; en collaboration) et en RMN. Des collaborations ont été établies avec la FDA, l'institut agronomique néo-calédonien et un centre de recherche agronomique belge. L'étude de la métabolisation de phase I a été achevée. La détermination de la biodisponibilité et de la distribution de l'annonacine, choisie comme acétogénine modèle, est en cours.

B- Autres molécules biologiquement actives d'origine végétale

La recherche de molécules à propriétés anti-infectieuses (antifongiques, antiparasitaires) à partir de plantes de la pharmacopée traditionnelle ivoirienne est poursuivie, avec l'étude d'espèces de la famille des Annonaceae (alcaloïdes, composés neutres) et des Euphorbiaceae et d'une Fabaceae toxique. Des plantes ghanéennes de taxons variés, employées comme antipaludiques traditionnels sont également étudiées. Enfin, une Fabaceae de la pharmacopée ayurvédique, *Mucuna pruriens*, fait l'objet d'investigations chimiques et par déréplication, afin d'identifier les mécanismes synergiques avec la L-Dopa, principe actif principal (inhibition de dopa-décarboxylase, monoamine oxydase, agonistes dopaminergiques, etc).

En collaboration avec la Fédération Nationale des Producteurs de Chanvre, la sélection de nouvelles variétés industrielles de chanvre à fibres, dénuées de propriétés psycho-actives, a été poursuivie. Une étude approfondie des différents types de fibres cellulosiques est en cours. De plus, des travaux sur l'interaction de l'espèce avec ses parasites ont été amorcés.

C- Autres molécules biologiquement actives d'origine naturelle

Dans le cadre de collaborations variées (UMR ecofog Guyane, IAC Nouvelle Calédonie, ENFA Toulouse, IRD Polynésie Française...), des travaux métabolomiques ont été mis en place, sur plusieurs espèces d'insectes et d'éponges marines. En parallèle à la réalisation d'essais biologiques sur les extraits obtenus, les informations chimiques recueillies sont destinées à alimenter des raisonnements portant sur l'écologie chimique ou la taxonomie.

D- Synthèse et hémisynthèse de substances à activité antiparasitaire, anti-infectieuse ou cytotoxique

Quinoléines et autres hétérocycles azotés

En ce qui concerne les quinoléines 2-substituées isolées initialement à partir de *Galipea longiflora* (Rutaceae), le programme de synthèse d'un grand nombre de dérivés à des fins de pharmacomodulation a été poursuivi. Ces molécules possédant des activités leishmanicides in vivo d'un grand intérêt, des brevets ont été déposés.

Une technique originale de synthèse a permis d'accéder en une seule étape à une dizaine de composés différents. La séparation de ces molécules a été réalisée par chromatographie de partage centrifuge. La synthèse d'analogues structuraux a été poursuivie.

Suite à des travaux récents sur le métabolisme et la disponibilité par voie sanguine de ces composés, le DNDi (émanation de l'OMS) a sélectionné ces quinoléines afin d'en étudier le pré-développement clinique en partenariat avec un industriel Indien en signant un partenariat avec le laboratoire.

Le couplage d'arylmagnésiens avec des hétéroarylhalogénés catalysé par des sels de fer (III) a permis d'obtenir de nouveaux composés quinoléiques et d'étendre cette réaction à d'autres hétérocycles azotés (pyridines).

La préparation de quinoxalines polyfonctionnelles et de molécules hybrides d'origine naturelle est également en cours au laboratoire pour obtenir des composés doués de propriétés

neurotrophiques. Trois brevets ont été déposés et un financement ANR a été obtenu pour effectuer des études *in vivo* sur des modèles animaux de la maladie de Parkinson, ainsi que pour étudier par imagerie en spectrométrie de masse la localisation des composés dans le cerveau.

Flavonoïdes

Sur le modèle d'une polyméthoxyaminoflavone fortement cytotoxique précédemment synthétisée au laboratoire, les analogues de même substitution en séries isoflavone, isoflavanone et aurone ont été préparés et évalués sur le plan de l'activité biologique. L'étude comparative montre une cytotoxicité importante seulement en série flavone ; elle révèle aussi l'influence de la nature de la liaison hydrogène entre le carbonyle et l'OH-5 (OH-4 en série aurone) sur la cytotoxicité.

Macrolides

Un macrolide de structure originale et possédant une activité cytotoxique remarquable, l'amphidinolide C, est en cours de synthèse. Trois synthons ont été conçus afin d'accéder d'une manière convergente à la molécule cible. Le premier fragment (10 atomes de carbone et 5 centres asymétriques) a été obtenu en un faible nombre d'étapes. Rappelons que ces molécules possèdent une activité antitumorale importante et, par leur structure chimique, peuvent être apparentées aux acétogénines des Annonaceae.

Alcaloïdes de type canthin-6-one

Nous nous intéressons à des alcaloïdes de la famille des carbolines, les canthinones, que nous isolons de Rutaceae sud-américaines. Ce sont de bonnes activités antifongiques, anti-*Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas) et antibactériennes qui motivent nos travaux d'isolement, d'hémisynthèse et de synthèse totale dans cette classe de molécules. Les mises au point de dérégulation d'extraits de différentes Rutaceae et de dosage des composés majoritaires dans ces extraits ont été réalisées.

Diarylheptanoïdes

Suite à des travaux de pharmacomodulation de la curcumine, les analogues obtenus sont en cours d'évaluation biologique dans des modèles variés.

D- Synthèse biomimétique

Les stratégies de synthèse biomimétique occupent une part importante de notre recherche en synthèse totale. Nous nous intéressons tout particulièrement à des alcaloïdes polycycliques de structure complexe dérivés des métabolismes de la lysine ou de la phénylalanine. Sur la base de nos réflexions sur les voies de biosynthèse, nous essayons de mimer au laboratoire les étapes-clés. Notre intérêt se porte tout particulièrement vers des substances naturelles qui semblent, dans la nature, se former avec un degré de spontanéité important (avec une assistance enzymatique minimale).

E- Développement méthodologique en analyse et bio-dérégulation

Criblage de composés antimalariques

La méthode de bio-dérégulation développée par le laboratoire, pour le criblage de composés antimalariques par spectrométrie de masse, est appliquée à des extraits (Euphorbiaceae notamment). L'isolement ciblé des composés identifiés comme étant potentiellement responsables de l'activité est en cours. Le perfectionnement de cette méthode se poursuit, de même que son utilisation pour obtenir des informations plus fines sur les mécanismes d'interaction hème-ligand.

Développement de tests biologiques en ligne

Nous adaptons à un format en ligne (séparation-détection-essai biologique) des tests biologiques utilisés pour détecter les synergies multicibles relevées pour l'activité anti-

parkinsonienne de l'extrait de *Mucuna pruriens*. Divers extraits seront soumis à ce criblage afin de confirmer leur activité IMAO, inhibitrice de dopa-décarboxylase, etc.

3- PUBLICATIONS, COMMUNICATIONS, BREVETS, CONFERENCES, OUVRAGES

Publications

Dans revues avec comité de lecture :

1. Detection, Characterization, and Screening of Heme-Binding Molecules by Mass Spectrometry for Malaria Drug Discovery
Munoz-Durango K., Maciuk A., Harfouche A., Torijano-Gutierrez S., Jullian, J.-C., Quintin, J., Spelman, K., Mouray E., Grellier P., Figadère B.,
Analytical Chemistry, **2012**, *84*, 3324-3329.
2. Mutagenic effect, antioxidant and anticancer activities of six medicinal plants from Burkina Faso
Sawadogo W.R., Maciuk A., Banzouzi J.T., Champy P., Figadère B., Guissou I.P., Nacoulma O.G.,
Nat. Prod. Res., **2012**, *26*, 575-579.
3. *Trans*-avicennol from *Z. chiloperone* (Rutaceae) shows promising antiproliferative activity against human cancer stem cells
Cebrián-Torrejón G., Assad Kahn S., Lagarde N., Castellano F., Leblanc K., Rodrigo J., Molinier-Frenkel V., Rojas de Arias A., Ferreira M. E., Thirant C., Fournet A., Figadère B., Chneiweiss H., Poupon E.,
J. Nat. Prod. **2012**, *75*, 257–26.
4. *In vitro* antileishmanial and antitrypanosomal activities of five medicinal plants from Burkina Faso
Sawadogo W.R., Le Douaron G., Maciuk A., Bories C., Loiseau P., Figadère B., Guissou I.P., Nacoulma O.G.,
Parasitology Res., **2012**, *110*, 1779-1783.
5. Synthesis and leishmanicidal activity of quinoline-triclosan and quinoline-eugenol hybrids
Arango V., Dominguez J.J., Cardona W., Robledo S.M., Munoz D.L., Figadère B., Saez, J.,
Med. Chem. Res., **2012**, *21*, 3445-3454.
6. Alkaloids from Rutaceae: activities of canthin-6-one alkaloids and synthetic analogues on glioblastoma stems cells
Cebrián-Torrejón G., Assad Kahn S., Ferreira M. E., Thirant C., Rojas de Arias A., Figadère B., Fournet A., Chneiweiss H., Poupon E.,
MedChemComm **2012**, *3*, 771–774.
7. Pyrone and unusually furanone-substituted flavones from the leaves of *Hoslundia opposita*
Salame R., Cheik-Ali Z., Bories C., Adiko M., Poupon E., Champy P.,
Planta Med. **2012**, *78*, 1777–1779.
8. Influence of the skeleton on the cytotoxicity of flavonoids
Lewin G., Aubert G., Thoret S., Dubois J., Cresteil T.,
Bioorg. Med. Chem., **2012**, *20*, 1231-1239.

9. Comprehensive characterization of Annonaceous acetogenins within a complex extract by HPLC-ESI-LTQ-Orbitrap using post-column lithium infusion
Le Ven J., Schmitz-Afonso I., Lewin G., Lapr evote O., Brunelle A., Touboul D., Champy P., *J. Mass. Spectrom.*, **2012**, 47, 1500-1509.
10. Biflavonoids from *Dacrydium balansae* with potent inhibitory activity on dengue 2NS5 polymerase
Coul erie P., Eydoux C., Maciuk A., Stuhl L., Leblanc K., Hnawia E., Lebouvier N., Figadère B., Guillemot J.C., Nour M., *Planta Med.*, **2012**, 78, 672-677.
11. Synthesis and characterization of original *N-meso* chiral substituted diarylporphyrines
Abada Z., Ferrié L., Akagah B., Lormier A.T., Figadère B., *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 6961-6964.
12. Synthesis of the indolic pentacyclic core of manadomanzamine A following a biogenetically based strategy
Yan L.-H., Nuhant P., Sinigaglia I., Fromentin Y., Marazano C., Delpech B., Poupon E., *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1147-1157.
13. Synthesis and reactivity of pelletierine-derived building blocks
Yan L.-H., Dagorn F., Gravel. E., S eon-M eniel B., Poupon E., *Tetrahedron* **2012**, 68, 6276-6283.
14. Hsp90 stabilizes Cdc25A and counteracts heat shock-mediated Cdc25A degradation and cell-cycle attenuation in pancreatic carcinoma cells.
Giessrigl B, Sigurd Krieger S, Margit Rosner M, Huttary N, Saiko P, Alami M, Messaoudi S, Peyrat JF, Maciuk A, Gollinger M, Kopf S, Kazlauskas E, Mazal P, Szekeres T, Hengstschl ager M, Matulis D, Jäger W, Krupitza, *Hum. Mol. Genet.* **2012**, 21, 4615.
15. Problématiques liées au développement d'une procédure analytique de dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s). I. Données de la littérature et commentaires
Bellenot, D, Toure H, Chanel-Audigier I, Abbe P, Alet P, Baghdikian B, Barrau E, Bourny E, Brum M, Dufat H, Garinot O, Le Roux E, L'huillier-Chaigneau A, Lugez M, Maciuk A, Portier G, Romerales C, Saperas O, Seigneuret JM, Soussain R, Taoubi K, Versini. *STP Pharma Pratiques* **2012**, 22, 3-15.
16. Problématiques liées au développement d'une procédure analytique de dosage de constituants dans les médicaments à base de plante(s). II. Revue des methods de dosage utilisées dans la Pharmacopée, commentaires et données expérimentales.
Bellenot D, Brum M, Dufat H, Romerales C, Barrau E, Abbe P, Alet P, Baghdikian B, Bourny E, Chanel-Audigier I, Garinot O, Lugez M, Maciuk A, Portier G, Saperas O, Seigneuret JM, Soussain R, Taoubi K, Toure H. *STP Pharma Pratiques* **2012**, 22, 347-362.
17. The antiplasmodium effects of a traditional South American remedy: *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium* against chloroquine resistant and chloroquine sensitive strains of *Plasmodium falciparum*.
Cebrian-Torrejon G, Spelman K, Leblanc K, Munoz-Durango K Gutierrez ST, Ferreira ME, de Arias AR, Figadere B, Fournet A, Maciuk A, Grellier P, Cech NB, Poupon E. *Revista Brasileira de Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy* **2012**, 21, 652-661

18. Tabernaelegantinals: Unprecedented Cytotoxic Bisindole Alkaloids from *Muntafara sessilifolia*
Girardot M, Gadea, A, Deregnacourt C, Deville A, Dubost L, Nay B, Maciuk A, Rasoanaivo P, Mambu L.
Eur. J. Org. Chem. **2012**, 14, 2816-2823.
19. Antifungal activity of the essential oils of *Callitris neocaledonica* and *C. sulcata* heartwood (Cupressaceae)
Waikedre J, Vitturo CI, Molina A, Theodoro PNET, Rodrigues Silva MR, Espindola LS, Maciuk A, Fournet A.
Chemistry & Biodiversity, **2012**, 9, 644-653.

Dans revue sans comité de lecture :

1. Proposition de loi « visant à créer un diplôme et organiser la profession d'herboriste » : un texte inadapté au contexte réglementaire et sanitaire.
Champy P., Boutefnouchet S.
Ethnopharmacologia, **2012**, 49, 52-55.
2. La levure de riz rouge : une alternative aux statines ?
Calichiana B., Champy P., Boutefnouchet S.,
Phytothér. Eur., **2012**, 70, 5-9.
3. Toxines alimentaires et maladies neurodégénératives : le cas des Annonaceae
Bonneau N., Le Ven J., Champy P., illustrations de Gueguen J.-C.,
Phytothér. Eur., **2012**, 67, 24-28.

Communications orales

1. Mass spectrometry imaging (MALDI-TOF/TOF) of potentially neuroprotective compound in a brain mouse model of Parkinson disease
Kadar H., Le Douaron G., Amar M., Figadère B., Ferrié L., Raisman-Vozari R., Touboul D., Brunelle A., ASMS, Vancouver, Canada, **20-24 Mai 2012**.
2. Natural product derivative that cross the blood brain barrier (BBB) and protect dopamine neurons in Parkinson disease (PD) models
Le Douaron G., Schmidt F., Kadar H., Séon-Meniel B., Ferrié L., Touboul D., Brunelle A., Raisman-Vozari R., Figadère B., International Congress on Natural Products Research (ICNPR), New-York, USA, **28 Juillet-01 Août 2012**.
3. Mass spectrometry imaging (MALDI-TOF/TOF) of drugs in a brain mouse model of Parkinson disease
Touboul D., Kadar H., Le Douaron G., Amar M., Figadère B., Ferrié L., Raisman-Vozari R., Brunelle A., IMSC, Kyoto, Japon, **15-20 Septembre 2012**.
4. Imagerie par spectrométrie de masse (MALDI-TOF/TOF) d'un composé potentiellement neuroprotecteur pour le modèle Parkinsonien de souris
Kadar H., Le Douaron G., Amar M., Figadère B., Ferrié L., Raisman-Vozari R., Touboul D., Brunelle A., JFSM, Orléans, France, **17-20 Septembre 2012**.
5. Comprehensive characterization of Annonaceous acetogenins within a complex extract by HPLC-ESI-LTQ-Orbitrap® using post-column lithium infusion
Schmitz-Afonso I., Le Ven J., Touboul D., Lewin G., Champy P., Brunelle A., 29th LC/MS

Communications par affiches avec actes

1. Annonaceous acetogenins as environmental neurotoxins : Human exposure from edible Annona fruits
Bonneau N., Le Ven J., Schmitz-Afonso I., Guerineau V., Bajin ba Ndob I., Baloul L., Lewin G., Laprevote O., Brunelle A., Touboul D., Champy P., ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PH25].
2. *In vitro* phase I metabolism and approach to the distribution of annonacin, a neurotoxic annonaceous acetogenin
Le Ven J., Schmitz-Afonso I., Bonneau N., Cresteil T., Akagah B., Lewin G., Laprevote O., Brunelle A., Touboul D., Champy P., ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.* **2012**, 78 [PH26].
3. Annonaceous acetogenins within extracts : dereplication by HPLC-ESI-LTQ-Orbitrap® using post-column lithium infusion
Le Ven J., Schmitz-Afonso I., Lewin G., Laprevote O., Brunelle A., Touboul D., Champy P., ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PJ69].
4. Emergence of high aqueous solubility for some flavone glycosides by disruption of molecular planarity
Lewin G., Maciuk A., Moncomble A., Carnard J.-P., ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PD34].
5. Does nitrarine form spontaneously in non-enzymic conditions?
Harfouche A., Maciuk A., Poupon E., ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PB17].
6. Towards the biomimetic synthesis of bipleiophylline
Ahamada K., Evanno L., Poupon E. ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PI352].
7. Ilimaquinone and minor metabolites from Polynesian marine sponges: isolation and ecology
A. Boufridi, C. Debitus, A. Maciuk, L. Evanno, E. Poupon, ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PC4].
8. Natural product-like skeletons from the curcuminoids under oxidative dearomatization conditions
Cheikh-Ali Z., Evanno L., Ferrié L., Champy P., Poupon E. ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PK16].
9. Towards the biomimetic synthesis of lodopyridone
Barbahn N., Evanno L., Poupon E. ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PK18].

10. Oxidative rearrangement of a pelletierine-derived building block
Yan L.-H., Poupon E., ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PK15].
11. Phytochemical and biological analysis of *Mallotus oppositifolius* (Euphorbiaceae)
Kabran F., Maciuk A., Okpekon T.A., Leblanc K., Seon-Meniél K., Bories C., Champy P., Djakouré L.A., Figadère B. ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PI 381].
12. Phytochemical and biological analysis of *Mallotus oppositifolius* (Euphorbiaceae)
Kabran F., Maciuk A., Okpekon T.A., Leblanc K., Seon-Meniél K., Bories C., Champy P., Djakouré L.A., Figadère B. ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PI 447].
13. *Mucuna pruriens* efficacy in Parkinson disease: Systematic approach of clinically observed synergy
Harfouche A., Maciuk A., Champy, P., Mazars, G., Figadère B. ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PD 108].
14. Isolation of *Geissospermum laeve* alkaloids by pH-zone refining centrifugal partition chromatography for metal corrosion studies
Faustin, M., Maciuk, A., Lebrini, M., Robert, F., Roos, C., Figadère, B. ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PJ 100].
15. Monofloral pollens: Chemical analysis and quality control.
Teruel, Hernandez A.; Cardinault, N.; Beckaert, A.; Maciuk, A. ICNPR (International Congress on Natural Products Research, 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF), New-York, **28 Juillet-1^{er} Août 2012** - Avec acte publié *Planta Med.*, **2012**, 78 [PF 86].

Communications par affiches sans actes

1. Synthèse biomimétique du cœur pentacyclique de la manadomanzamine
A. Yan L.-H., Nuhant P., Delpech B., Poupon E. *2nd Symposium francophone de synthèse totale*, Paris, France, **7-8 Juin 2012**.
2. Nouveaux squelettes spiraniques à partir de la curcumine dans des conditions de désaromatisation oxydante
Cheikh-Ali Z., Evanno L., Ferrié L., Champy P., Poupon E., *2nd Symposium francophone de synthèse totale*, Paris, France, **7-8 Juin 2012**.
3. Étude du ratio ilimaquinone/5-epi-ilimaquinone chez l'éponge *Dactylosporgia metachromia* : questions autour d'un réarrangement de Wagner-Meerwein
Boufridi A., Debitus C., Maciuk A., Evanno L., Poupon E., *2nd Symposium francophone de synthèse totale*, Paris, France, **7-8 Juin 2012**.

4. Réarrangement oxydatif d'un châssis moléculaire dérivé de la pelletiérine
Yan L.-H., Poupon E. *2nd Symposium francophone de synthèse totale*, Paris, France, **7-8 Juin 2012**.
5. Vers la synthèse des ovafofolinines A et B
Ahamada K., Evanno L., Poupon E., *2nd Symposium francophone de synthèse totale*, Paris, France, **7-8 Juin 2012**.
6. Vers la synthèse biomimétique de la lodopyridone
Barbahn N., Evanno L., Poupon E. *2nd Symposium francophone de synthèse totale*, Paris, France, **7-8 Juin 2012**.
7. Vers la synthèse biomimétique de l'haliclونine
A. Ahamada K., Evanno L., Poupon E. *2nd Symposium francophone de synthèse totale*, Paris, France, **7-8 Juin 2012**.

Brevets

- 1) Dérivés amino-quinoxalines pour le traitement des maladies neurodégénératives.
Schmidt F., Figadère B., Raisman-Vozari R., Ferrié L., Le Douaron G.,
PCT/EP 2012/055903.
- 2) Utilisation de phacétopérané pour traiter un trouble déficit de l'attention hyperactivité.
Konofal E., Figadère, B.,
PCT/EP 2012/05274.

Conférences sur invitation

1. Inspired by Nature: biomimetic synthesis of alkaloids. Poupon E., ICNPR (International Congress on Natural Products Research), New York, USA, **août 2012**.
2. Annonaceae et Parkinson. Figadère B., ECOFOG, Cayenne, France, **25 Juin 2012**.
3. Nouvelle méthode de criblage pour la découverte de composés antimalariaux. Figadère B., 1^{er} Conférences STRONGER, Cayenne, France, **26 Juin 2012**.
4. La chimie médicinale au service de la santé publique – lien entre Annonaceae et parkinsonismes. Champy P., Assemblée délocalisée de l'Académie de Pharmacie, Châtenay-Malabry, **25 Octobre 2012**.
5. Que peut apporter la chimie biomimétique à la compréhension des voies de biosynthèse et à l'écologie chimique ? Poupon E. École Thématique d'Écologie Chimique ETEC 2012, Fréjus, **Juin 2012**.
6. Formation spontanée de substances naturelles. Poupon E. 2^e Symposium Francophone de Synthèse Totale, Paris, **Juin 2012**.

Ouvrages (direction et/ou chapitres d'ouvrages)

1. Thomas O., Poupon E., Nay B. « Le métabolisme, une source d'inspiration » dans *Écologie chimique*, ouvrage collectif CNRS/Cherche Midi Ed. Paris, pp 140–151.

4- DOCTORATS DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

1. **Mlle Zahra ABADA**, Synthèse de porphyrines chirales : application en oxydation asymétrique et application antiparasitaire et anticancéreuse
Jury : J. P. Mahy - Président, G. Simonneaux et E. Rose - Rapporteurs, B. Akagah, P. Loiseau – Examineurs, B. Figadère – Directeur de thèse. Châtenay-Malabry, 1^{er} Février 2012.
2. **Mlle Jessica LE VEN**, Contribution à l'étude du lien entre Annonaceae et parkinsonisme : identification et quantification d'acétogénines par dérégulation; métabolisation de phase I et approche de la distribution de l'annonacine
Jury : O. Laprêvôte - Président, X. Declèves et S. Tomasi - Rapporteurs, T. Cresteil, F. Guéritte – Examineurs, G. Lewin et P. Champy – Directeurs de thèse. Châtenay-Malabry, 3 Février 2012.
3. **M. Zakaria CHEIKH-ALI**, Pharmacochimie et phytochimie de plantes à curcuminoïdes,
Jury : J.-D. Brion – Président, C. Girard-Thernier et J. Sapi - Rapporteurs, E. Brulé – examinateur, E. Poupon et P. Champy - Directeurs de thèse. Châtenay-Malabry, 11 avril 2012.

5- DIPLÔMES D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE (Thèses d'exercice soutenues en 2012)

- 1 Anne-Lise BAUDINO : Les colloïdes en remplissage vasculaire : intérêt des hydroxyléthylamidons de troisième génération.
- 2 Rihab BEGHADADI : L'éducation thérapeutique en 2012 : application au parent diabétique de type 2 : nouveau rôle du pharmacien d'officine.
- 3 Coralie BRICE : Données récentes sur *Schisandra chinensis* (Turcz.) Bail. (Schisandraceae), une plante de la médecine traditionnelle chinoise.
- 4 Agathe BURLE : La baie d'açaï : un « super-fruit » en devenir.
- 5 Aurélie CAVEL : Le cône de mer : intérêt thérapeutique dans la douleur.
- 6 Alexandra CHAHED : Étude comparative de différentes gammes d'HE vendues en officine.
- 7 Monirith CHAUPAL : Les plantes présentées comme ayant des propriétés anabolisantes dans la pratique sportive.
- 8 Jessica DARNAL : *Euterpe oleracea* Martius/açaï : études biologique et chimique, de l'usage traditionnel à l'emploi moderne.
- 9 Ghislain DOUMERC : Les extraits de plantes fraîches standardisées à l'officine : examen des gammes EPS[®] et Phytostandard[®] du laboratoire pharmaceutique Phytoprevent.
- 10 Nadia EL MARZOUKI: Les stratégies de prescription en homéopathie.
- 11 Yann FROMENTIN : Étude des voies de biosynthèse chez les organismes marins.
- 12 Sébastien GENTY : La communication, outil indispensable du pharmacien d'officine.
- 13 Charlotte JEANNEAU : L'arnica et le sport.
- 14 Constance LEMONNIER : Les végétaux utilisés en sorcellerie en France dans la seconde partie du 20^e siècle.
- 15 Joyce MARCIANO : Le *Citrus aurantium*, une source de synéphrine.
- 16 Adeline MICIC POLIANSKI : *Linum usitatissimum* L., un végétal durable.
- 17 Sarah MOUSSAC : Le Maajoune.
- 18 Maureen NOEL : Les biopesticides d'origine végétale en milieu tropical : exemple des Antilles Françaises.
- 19 Catherine REBOUL : Troubles du sommeil chez la personne âgée.
- 20 Élodie SEGUIN : Enquête sur la prise en charge phytothérapeutique de l'hypertension artérielle chez la personne âgée polymédicamentée, hors circuit pharmaceutique.
- 21 Reza SOROUSH : La phytothérapie dans la Perse contemporaine.
- 22 L'hacene TAIBI : Plantes médicinales et lithiases urinaires.
- 23 Mai Quyen VU-HONG : Le sureau et l'immunité.

REIMS



UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Institut de Chimie Moléculaire de Reims

CNRS UMR 7312 (Directeur X. COQUERET)

Groupe « Isolement & Structure »

SFR CAP-Santé

LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE - BOTANIQUE

UFR de Pharmacie, 51, rue Cognacq-Jay, 51096 Reims, Cedex

Tél : 03 26 91 32 35, Fax : 03 26 91 31 66

<http://www.univ-reims.fr/ICMR>

Responsable : Pr. Catherine LAVAUD

I. COMPOSITION DU LABORATOIRE EN 2012

Equipe Méthodes d'Analyse par Chromatographie de Partage Centrifuge	Equipe Substances Naturelles Complexes	Equipe Méthodes d'Analyse avancées par Résonance Magnétique Nucléaire
- Jean-Hugues RENAULT (PR)	- Catherine LAVAUD (PR)	- Jean-Marc NUZILLARD (DR CNRS)
- Jane HUBERT (MCU)	- Laurence VOUTQUENNE- NAZABADIOKO (PR)	- Pedro LAMEIRAS (MCU en disponibilité ; Enseignement Chimie organique-Analytique)
	- Abdulmagid ALABDUL MAGID (MCU)	- Ingrid SIMON –ALLARD (ATER)

Personnels techniques : N. Borie ; C. Sayagh ; A. Martinez ; B. Bertaux

Bilan Personnels permanents : 6 enseignants-chercheurs (3PR, 3 MCU), 1 chercheur CNRS (DR),
4 ITA (3 univ. 1 CNRS)

Etudiants : 1 post-doctorant, 8 doctorants.

II. THEMES DE RECHERCHE

1. Substances Naturelles Complexes

Les molécules étudiées appartiennent à différentes classes chimiques :

- **Glycosides** : **Saponosides** de Menispermaceae, Sabiaceae, Loganiaceae, Sapindaceae, Symplocaceae, Caryophyllaceae, Asteraceae, Rhamnaceae, Combretaceae ; **flavonoïdes, anthocyanosides, glycolipides, iridoïdes.**

- **Peptides et cyclotides** : Fabaceae, Rubiaceae, Violaceae.

- **Terpènes et Polyphénols**

Ces substances sont issues :

- soit de plantes d'origine tropicale (Viet Nam, Nouvelle-Calédonie, Guyane, Algérie, Egypte, Côte d'Ivoire, ...) sélectionnées pour une activité pharmacologique ou pour leur appartenance à des familles botaniques intéressantes, en particulier pour des études chimiotaxonomiques,

- soit de plantes régionales de grande culture dans le cadre de valorisations non alimentaires de ces végétaux, avec parfois un partenariat industriel.

La détermination de structure de ces métabolites fait appel à la maîtrise et à l'utilisation intensive des techniques de RMN multi-impulsionnelle à 500 et 600 MHz. Les différentes techniques de spectrométrie de masse (FAB, ESI-MS, MALDI, MS-MS...) sont également utilisées.

En collaboration avec d'autres équipes françaises et étrangères, sont résolus différents problèmes de structure de métabolites variés.

Des tests d'activités biologiques sont réalisés au laboratoire : étude de l'activité antiradicalaire, anti-tyrosinase, anti-élastase, tests de toxicité sur des larves d'*Artemia salina*.

En collaboration avec des équipes de recherche dont celles de la SFR CAP-Santé de Reims, sont testées également d'autres activités telles que : activité cytotoxique, activation et inhibition d'enzymes, anti-bactérienne, antipaludique

2. Méthodologie d'analyse par Chromatographie de Partage Centrifuge

Cinq axes principaux de recherche fédèrent l'ensemble des sujets développés actuellement. Ils visent à améliorer les protocoles existants ou à mettre au point de nouveaux modes de développement en Chromatographie de Partage Centrifuge afin d'en élargir ainsi le champ d'application.

- Aspects méthodologiques en Chromatographie et Extraction de Partage Centrifuge (mode de développement par déplacement, modélisation, nouveaux systèmes biphasiques de solvants)
- Industrialisation de procédés (scale-up, injection, appareillages industriels,...)
- Application de la CPC à l'isolement de substances naturelles, (alcaloïdes, glycolipides, glucosinolates, acides organiques, terpènes, flavonoïdes, peptides...)
- Développement d'outils de purification à destination des chimistes organiciens (Multiple Dual-Modes, CPC chirale)
- Développement de l'Extraction de Partage Centrifuge appliquée au domaine des biotechnologies blanche et bleu.
- Développement d'outils de fractionnement et d'analyses statistiques multivariées de données spectrales pour l'analyse de mélanges de substances naturelles.

3. Méthodes d'analyses avancées par Résonance Magnétique Nucléaire

Un programme utilisant les concepts de l'intelligence artificielle (LSD) permet d'établir la ou les structures moléculaires compatibles avec les données de la RMN. Ce programme est utilisé pour l'analyse des métabolites secondaires des plantes, principalement des terpènes et des alcaloïdes. Des aménagements du programme ont été effectués afin d'en améliorer les performances et d'en élargir le domaine d'utilisation (thèse de B. Plainchont).

Un logiciel nommé CASA a été mis au point (thèse de B. Plainchont) pour assister l'attribution des spectres de RMN d'une substance dont la structure est supposée connue. Il utilise les mêmes données de RMN 1D et 2D que LSD. Il permet d'invalider une structure supposée si l'attribution des spectres est impossible, en considérant à la fois des arguments de RMN 2D et des valeurs de déplacement chimique du ¹³C. Le logiciel LSD permet alors de proposer une ou plusieurs structures alternatives. Ces logiciels sont disponibles depuis www.univ-reims.fr/LSD/JmnSoft.

III. COLLABORATIONS NATIONALES, INTERNATIONALES ET PARTENARIATS INDUSTRIELS

▪ Nationales

- Docteur H. BOBICHON, Faculté de Pharmacie - Reims (France)
- Professeur S. GANGLOFF et E. LE MAGREX, Faculté de Pharmacie - Reims (France)
- Professeur L. MARTINY et M. DAUCHEZ, Dr. W. HORNEBECK – UFR de médecine, Reims (France)
- Professeurs C. CLEMENT et F. BAILLEUL – UFR Sciences, Reims (France)
- Docteurs F. GUERITTE et M. LITAUDON - ICSN - Gif /Yvette (France)
- Professeur M. NOUR – Université de Nouméa – Nouvelle-Calédonie (France)
- Docteurs A. FOUCAULT et L. MARCHAL – Université de Nantes
- Professeur C. GOURDON et docteur P. DESTRAÇ – ENSIACET (Toulouse)
- Docteurs I. MARC et R. KAPEL – Université de Nancy I
- Professeurs D. PAREAU et M. STAMBOULI – Ecole Centrale – Paris
- Professeur J.P. BOUILLON – Université de Rouen
- Docteur E. ELOMRI – Université de Rouen
- Docteur S. BERÇION – Université des Antilles et de la Guyane.

▪ Internationales

- Docteur R. GEVRENOVA, Faculté de Pharmacie - Sofia (Bulgarie)
- Professeur L. SKALTSOUNIS – Athènes (Grèce)
- Professeur Judith ROLLINGER – Innsbrück (Autriche)
- Professeur V. SKLENAR – Brno (Tchéquie)
- Professeur D. JEANNERAT - Genève (Suisse)
- Professeur D. MULHOLLAND – Guilford (UK)
- Professeur VdP EMERENCIANO – Sao Paulo (Brésil)
- Professeur M. BENKHALED – Université de Batna (Algérie)
- Professeur Y. OUHDOUCH – Université de Marrakech (Maroc)
- Docteur J. YOUNAN ESKANDER – Université du Caire (Egypte)
- Professeur Z. KABOUÇHE – Université de Constantine (Algérie)
- Docteur P. AKOUA KOUASSI – Université de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire)
- Docteur D. NGNOKAM – Université de Dschang (Cameroun)

▪ Partenariats Industriels

- J- J. MEUCCI et R. MICHUD – Rousselet-Robatel - Kromaton Technologies – Annonay (France)
- Docteur R. REYNAUD – Soliance - Pomacle (France)
- Docteurs L. FANTON – LVMH Parfums et cosmétiques – Saint Jean de Braye (France)
- Docteurs A. BUTTE, M. GIRAUD et L. FORNI – Lonza (Suisse)
- Docteurs K. FREEBAIRN, C. THICKITT, N. DOUILLET – GSK (Stevenage, Grande Bretagne)
- Docteurs B. FABRE, A. MANDEAU, J.-M. AUTRET, C. DIARD – Laboratoires Pierre Fabre (France)

IV. PUBLICATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

I.B. Tigoufack Nzedong, D. Ngokam, L.A. Tapondjou, D. Harakat and L. Voutquenne. Isolation and characterisation of sodium monocarboxylate ixoside salt from the stem bark of *Oxyanthus pallidus*. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 2012, 6 (6), 7007-7012.

- D. Koné, C. Lavaud, B. Diop, A. Dicko, A. Doucouré, D. Diallo, Isolement et identification de deux alcaloïdes de *Vepris heterophylla* R Let. (Rutaceae), *J. Soc. Ouest-Afr. Chim.*, (2012), 33, 24-27.
- C. Long, J. Beck, F. Cantagrel, L. Marcourt, L. Vendier, B. David, F. Plisson, F. Derguini, I. Vandenberghe, Y. Aussagues, F. Ausseil, C. Lavaud, F. Sautel, G. Massiot, *J. Nat. Prod.*, 2012, 75 (1), 34-47.
- C. Sayagh, C. Long, C. Moretti, C. Lavaud, Saponins and alkaloids from *Abuta grandifolia*, *Phytochem. Lett.*, 2012, 5, 188-193.
- M. Monnier, C. Lavaud, M. Litaudon, V. Dumontet, A new hopane triterpenoid and other constituents from *Hybanthus austro-caledonicus*, *Bioch. Syst. Ecol.*, 2012, 42, 10-13.
- S. Mouffok, H. Haba, C. Lavaud, C. Long, M. Benkhaled, Chemical constituents of *Centaurea omphalotricha*, *Rec. Nat. Prod.*, 2012, 6 (3), 292-295.
- L. Golea, H. Haba, C. Lavaud, C. Long, M. Benkhaled, Chemical constituents from *Lotus pusillus*, *Bioch. Syst. Ecol.*, 2012, 45, 12-15.
- A. Alabdul Magid, N. Lalun, C. Long, N. Borie, H. Bobichon, C. Moretti, C. Lavaud, Triterpene saponins from *Antonia ovata* leaves, *Phytochemistry*, 2012, 77, 268-274.
- J. Hubert, K. Plé, M. Hamzaoui, G. Nuissier, I. Hadeif, R. Reynaud, A. Guilleret, J.-H. Renault, New perspectives for microbial glycolipid fractionation and purification processes, *C.R. Chimie*, 2012, 15, 18-28.
- L. Boudesocque, P. Lameiras, N. Amarouche, M. Giraud, F. Quattrini, J. McGarrity, J.-M. Nuzillard, J.-H. Renault, Ion-exchange centrifugal partition chromatography: a methodological approach for peptide separation, *J. Chromatogr. A*, 2012, 1236, 115-122.
- M. Hamzaoui, J. Hubert, L. Marchal, A. Foucault, J.-H. Renault and J. Hubert, Strong Ion eXchange in Centrifugal Partition Extraction (SIX-CPE): Effect of partition cell design and dimensions on purification process efficiency, *J. Chromatogr. A*, 2012, 1247, 18-25.
- L. Boudesocque, R. Kapel, P. Dulsther, I. Marc, J.-H. Renault, Concentration and selective fractionation of an antihypertensive peptide from an alfalfa white protein hydrolysate by ion exchange centrifugal partition chromatography, *J. Chromatogr. B*, 2012, 905, 23-30.
- L. Sanchez, B. Courteaux, J. Hubert, S. Kauffman, J.-H. Renault, C. Clement, F. Baillieul, S. Dorey, Rhamnolipids elicit defence responses and induce disease resistance against biotrophic, hemibiotrophic and necrotrophic pathogens that require different signalling pathways in *Arabidopsis thaliana* and highlight a central role for salicylic acid, *Plant Physiology*, 2012, 160, 1630-41.
- J. Hubert, K. Plé, M. Hamzaoui, J.-H. Renault, Polyphenol purification by solid support free liquid liquid chromatography (CCC, CPC), Chap V, *Handbook of Natural Products - Phytochemistry, Botany, Metabolism*, Edited by K.G. Ramawat, J.M. Merillon, M. Henry, Springer, 2012, DOI 10.1007/978-3-642-22144-6_189.
- M. Hamzaoui, A. Guilleret, R. Reynaud, J.-H. Renault, Jane Hubert, Stepwise elution of triphasic solvent systems in Centrifugal Partition Extraction: A new strategy for the fractionation and phytochemical screening of crude bark extracts, *Phytochemical analysis*, 2012, DOI 10.1002/pca.2418.
- A. Kotland, I. Hadeif, J.-H. Renault, M. Hamzaoui, A. Martinez, A. Guilleret, R. Reynaud, J. Hubert, A gradient elution method in centrifugal partition chromatography for the separation of a complex sophorolipid mixture obtained from *Candida bombicola* yeasts, *Journal of Separation Science*, 2012, DOI: 10.1002/jssc.201201033.
- E. Cahoreau, L. Peyriga, J. Hubert, F. Bringaud, S. Massou, J.C. Portais, Isotopic profiling of ¹³C-labeled biological samples by two-dimensional heteronuclear J-resolved nuclear magnetic resonance spectroscopy" *Anal. Biochem.*, 2012, 427, 158–163.
- A. Martinez, F. Bourdreux, E. Riguet, J.-M. Nuzillard, High-resolution and high-sensitivity 2D homonuclear J-resolved NMR spectroscopy, *Magn. Reson. Chem.*, 2012, 50, 28-32.
- W. Naanaa, J.-M. Nuzillard, A geometric approach to blind separation of nonnegative and dependent source signals, *Signal Process.*, 2012, 92, 2775-2784.

Y.-S. Hong, A. Martinez, G. Liger-Belair, P. Jeandet, J.-M. Nuzillard, C. Cilindre, Metabolomics reveals simultaneous influences of plant defence system and fungal growth in *Botrytis cinerea*-infected *Vitis vinifera* cv. Chardonnay berries, *J. Exp. Bot.*, 2012, 63, 5773-5785.

B. Plainchont, J.-M. Nuzillard, Structure verification through computer-assisted spectral assignment of NMR spectra., *Magn. Reson. Chem.*, 2013, 51, 54-59.

J. Courtieu (coord.), N. Giraud, O. Lafon, P. Lesot, C. Lorthioir, J.-M. Nuzillard, La RMN en chimie organique *L'actualité chimique* - juin-juillet-août 2012 - n°364-365, 30-41.

V. COMMUNICATIONS ORALES ET PAR AFFICHES

Orales :

J.-H. Renault ; Mixed ion-exchange centrifugal partition chromatography: an efficient solution for peptide separation, European Peptide Symposium, Athènes, Grèce, (2-7 septembre 2012).

J. Hubert ; Développements méthodologiques pour la caractérisation des mélanges de substances naturelles, 6èmes Journées Scientifiques du Réseau Français de Métabolomique et Fluxomique, , Nantes, France (21-23 mai 2012).

J. Hubert ; Analyse et évaluation biologique des mélanges de substances naturelles bioactives., Société Chimique de France, Congrès Grand Est, 7ème édition, Reims, France (29-30 mars 2012).

D. P. A. Gossan, A. Alabdul Magid, L. Voutquenne-Nazabadioko, C. Ahibo, L. Atoutou Djakouré, P. Kouassi. Etude phytochimique de *Gouania longipetala* (Rhamnaceae). Journée jeunes chercheurs de la SFR CAP-Santé, Amiens, France (11 juin 2012).

J.-M. Nuzillard. LSD et Mobyle. GDR Chemoinformatique, Paris, 20 avril 2012

B. Plainchont, J.-M. Nuzillard. Structure Validation and Elucidation of Small Organic Molecules from Liquid-State NMR data. SMARTER 3, Versailles, 12 septembre 2012.

Affiches :

M. Monnier, C. Lavaud, « Etude chimique de la Pensée », Société Chimique de France Grand Est 7, Reims, France (29-30 Mars 2012).

N. Amarouche, L. Boudesoque, M. Giraud, A. Butte, F. Quattrini, J.-H. Renault ; New biphasic solvent systems for the purification of non-ionic synthetic hydrophobic peptides by Centrifugal Partition Chromatography, European Peptide Symposium, Athènes, Grèce, (2-7 septembre 2012).

N. Amarouche, L. Boudesoque, P. Lameiras, J.-M. Nuzillard, M. Giraud, A. Butte, F. Quattrini, R. Kapel, I. Marc, J.-H. Renault ; Mixed ion-exchange centrifugal partition chromatography: an efficient solution for peptide separation, European Peptide Symposium, Athènes, Grèce, (2-7 septembre 2012).

M. Hamzaoui, J.H. Renault, R. Reynaud, J. Hubert ; Stepwise elution of triphasic solvent systems in Centrifugal Partition Extraction: A new strategy for the fractionation and phytochemical screening of crude bark extracts. International Symposium on Preparative and Industrial Chromatography and Allied Techniques, Bruxelles, Belgique (30 septembre-3 octobre 2012).

N. Amarouche, L. Boudesoque, M. Giraud, A. Butte, F. Quattrini, J.-H. Renault ; Development of new biphasic solvent systems particularly adapted for the purification of non-ionic synthetic hydrophobic peptides by Centrifugal Partition Chromatography, International Symposium on Preparative and Industrial Chromatography and Allied Techniques, Bruxelles, Belgique (30 septembre-3 octobre 2012).

D. Muhammad, M. Nour, E. Le Magrex Debar, S. C. Gangloff , L. Voutquenne-Nazabadioko. " Etude phytochimique et activité antibactérienne des feuilles d'*Alphitonia xerocarpa* (Rhamnaceae)". Société Chimique de France Grand Est 7, Reims, France (29-30 mars 2012).

N. Bouthagane, L. Voutquenne-Nazabadioko, Z. Kabouche. " Triterpene saponins from *Genista ulicina* (Fabaceae)". 8^{ème} congrès joint de l'AFERP ASP, GA, PSE « International Congress of Natural Products Research 2012», New-York, USA, (28 juillet-1 août 2012).

L. Voutquenne-nazabadioko, R. Gevrenova, N. Borie, D. Harakat, A. Weng, M Thakur, M. Henry. "Acylated saponins from roots of *Gypsophila trichotoma* Wend." 8^{ème} congrès joint de l'AFERP ASP, GA, PSE « International Congress of Natural Products Research 2012», New-York, USA, (28 juillet-1 août 2012)
Résumé dans *Planta medica*, 2012; 78 - PI293 (IF 2.153)

D. P. A. Gossan, A. Alabdul Magid, C. Ahibo, L. Atoutou Djakouré, P. Kouass, L. Voutquenne-Nazabadioko ; Etude phytochimique de *Combretum racemosum* (Combretaceae) 22^{èmes} Journées scientifiques de Stolon, Paris, France, (30-31 août 2012).

D. Muhammad, E. Hnawia, N. Lebouvier, M. Nour, L. Voutquenne-Nazabadioko. "Etude phytochimique des écorces d'*Alphitonia xerocarpa* (Rhamnaceae)". 7^{ème} CIPAM - Colloque International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales, Ile de la réunion (6-9 novembre 2012).

Y.-S. Hong, A. Martinez, G. Liger-Belair, P. Jeandet, J.-M. Nuzillard, C. Cilindre. Metabolomics reveals simultaneous influences of plant defense system and fungal growth in *Botrytis cinerea*-infested chardonnay berries. Macrowine 2012, , Bordeaux 18-21 juin 2012.

VI. DOCTORATS DE L'UNIVERSITE

- Bertrand PLAINCHONT : "Analyse structurale automatique de petites molécules organiques"; Dir. : J-M. Nuzillard.

VII. MASTERS et DU

- *Master « Chimie, Substances Naturelles et Médicament »*

3 finalités : « Chimie Moléculaire », « Production et Valorisations Industrielles de Substances Naturelles » et « Médicaments : Structure, synthèse et Réglementation »

- *DU de Thérapeutique Homéopathique (médecine et pharmacie)*

- *DU de Mycologie Pratique et Officinale*

VIII. THESES D'EXERCICE EN PHARMACIE

- Salma CHEIK-ROUHOU : « Intérêts de l'aromathérapie dans les troubles féminins hormonaux et liés à l'âge » ; dir : C. Lavaud.

- Anaïs MAUJEAN : « Historique et utilisation des pigments végétaux par l'homme » ; dir : A. Alabdul Magid

- Fiona ROUDDEAUX : « Intérêt de l'aromathérapie dans le traitement des principaux troubles digestifs rencontrés à l'officine » ; dir : A. Alabdul Magid

- Tiphaine VAN KERREBROECK : « Traitement de l'hypertension artérielle à l'officine : Conseils en phytothérapie. » ; dir : L. Voutquenne

RENNES

ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (2010)

Laboratoire de PHARMACOGNOSIE et MYCOLOGIE de RENNES

2, Av. du Professeur Léon Bernard - 35043 RENNES Cedex

joel.boustie@univ-rennes1.fr, <http://www.scienceschimiques.univ-rennes1.fr/equipes/pnscm/>

1 - COMPOSITION DU LABORATOIRE

Enseignants – Chercheurs

Joël BOUSTIE, Pr	Chef de Service
Sophie TOMASI	Professeur
Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT	Maître de Conférences
David DELMAIL	Maître de Conférences

Hébergée dans le laboratoire mais rattachés à une autre structure (CST)

Audrey CHAMBET CDD mi-temps AI – Collections de l'Université

Personnel technique

Aurélien BERNARD-SAUVAGER	Adjoint technique
Isabelle ROUAUD	Adjoint technique
Maryse DEMAY	Secrétaire (mi-temps)

Etudiants : (4 DOCTORANTS, 1 MASTER, 2 UV RECHERCHE)

2 - ENSEIGNEMENTS DU LABORATOIRE (Numérus Clausus 2012 Rennes + Brest = 110)

Service de « Pharmacognosie et Mycologie » l'U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes,
Responsabilité des Enseignements

Cours Magistraux, Travaux Dirigés et Travaux Pratiques (4 séries) :	Eq TD
- Pharmacognosie (spec. + coordonnés) (P3, Cours et TP)	100 H
- Mycologie (P2 Cours, P3 P4 P6 off TP)	45 H
- U.E. Plantes toxiques (P3)	20 H
- Phytothérapie (Cours et ED/TP) (P6 Officine)	30 H

et participe aux Enseignements :

PACES Molécules thérapeutiques d'origine naturelle UE spécifique PACES Rennes Brest	7,5 H
L2 Biodiversité, biotechnologie cours, botanique cours et TP	25H
UE Reconnaissance et Herbier	
EC coordonnées P3, P4 (antibio, douleur, cancer, diabète, digestif, greffes) + TP coord	40H
- M1 U.E. Biotechnologie et ingénierie biomédicale	5 H

Un enseignement spécifique est assuré en :

- Filière « Ingénierie en nutraceutique » (myco-phyto-algues) 40 H labo + L BUREAU	145 H
- M2 P2AON = « Polymères et Principes Actifs d'Origine Végétale »	20 H

+ Expositions mycologiques (Bellême, Rennes, ...)

3 - ACTIVITE DE RECHERCHE

Equipe PNSCM = Produits Naturels-Synthèses-Chimie Médicinale (Responsable : **J. BOUSTIE**),
(l'UMR CNRS 6226 « **Sciences Chimiques de Rennes** »

<http://www.scienceschimiques.univ-rennes1.fr/equipes/pnscm/>

Effectifs de PNSCM (pharmacognostes-organiciens-analystes) : 26 permanents + 10 à 20 temporaires

Enseignants-chercheurs et chercheurs : 18 (9 HDR*)

Professeurs : 5 (J Boustie*, JP Hurvois*, S Tomasi*, P Uriac*, P. Van de Weghe*)

Maîtres de conférences : 10 (ML Abasq, M Chollet-Krugler, M David*, D Delmail, N Gouault, M Jean, B Legouin-Gargadennec, F Lohezic-le Devehat., J Renault*) + JC Corbel(doyen, rattaché à l'équipe)

Chercheurs CNRS : 3 (R Gree*(DRE), C Lalli (CR2), P Mosset*(CR1))

ITRF : 6 + 1 secrétariat

Post Doc : 2 Doctorants : 10

Etudiants en M 2 : 4

Ecole doctorale Sciences de la matière <http://www.sdlm.univ-rennes1.fr>,

Master 2 Chimie moléculaire, Rennes1 et **Master2 P2AON** (Produits Naturels, Angers))

THEMATIQUES DE RECHERCHE : Obtention de molécules lichéniques par extraction (*Groupe PN Produits Naturels*, J Boustie) et par synthèse (*Groupe S Synthèses*, P Van de Weghe + R Grée) dans une démarche de chimie médicinale (*Groupe CM Chimie médicinale*, P Uriac)

Le groupe PN constitue une chimiothèque de produits lichéniques (extraction, identification, tests)

Le groupe S développe de nouvelles méthodologies de synthèse (catalyse à l'or, ..), réalise des synthèses totales de produits naturels et étudie des propriétés physicochimiques particulières (pinces moléculaires)

Le groupe CM optimise des molécules bioactives dans le domaine de la photoprotection et cancérologie essentiellement (inhibiteurs de kinases).

Plus particulièrement **en 2012**, le groupe PN (Produits Naturels) a poursuivi ses travaux sur des lichens pour obtenir des structures originales (depsidones, diphenylethers, mycosporine en focalisant sur le développement de méthodologies analytiques adaptées à des microquantités (analyse dans le proche IR par sonde de chalcogénure). Depuis Oct 2011 nous encadrons trois doctorats : sur les lichens tripartites (Mme Huyen), l'isolement de nouvelles mycosporines (Mme Tram) et l'étude des bactéries associées aux lichens (Delphine Parrot).

A partir des activités modulatrices de la pigmentation d'un extrait de lichen (brevets en septembre 2011 et avril 2012) nous concentrons nos efforts sur la synthèse de dérivés et la validation de cette activité pour une possible valorisation cosmétique ou pharmaceutique (ANR Emergence avec un AI en CCD (Aline Keryhuel) pour la synthèse d'analogues et tests sur cellules B16 permettant d'apprécier le taux de mélanine.

Activités contractuelles

Lab Bioprojet - St Grégoire Analyses de propriétés physicochimiques

Soc Berkem Tests biologiques

ANR Emergence Pigmelich (avec MD Galibert)

Environnement scientifique

- Institut de Chimie de Rennes avec accès à des plateformes
- **CITRennes** (Robot d'extraction en parallèle, ...)
- **PRISM** (HR-RMN-MAS, RMN-cryosonde)
- **CORSAIRE** (analyses métabolites et métabolome)
- Collaboration avec Equipe **UMR 6061 Rennes** Marie-Dominique Galibert, tests biologiques/mélanogénèse.
- Collaboration avec Prof **H Stuppner (Innsbruck)** et **O Werz (Jena)**
- Collaboration avec M Suzuki (Banyuls) et Lab P Fabre, ANR **RBIP** « **MALICA** (S Tomasi, P v de Weghe)
- Collaboration Prof **M Grube Graz** (bactériobiontes lichéniques) PHC Amadeus
- Membre du GDR Biochimar
- Membre de Biogenouest et partenaire de la Chimiothèque Nationale
- Mise en place du Master P2AON Polymères et PA d'Origine Naturelle à Angers (avec Nantes)
- LIA franco indien (IICT, Hyderabad) dir. Partie France R GREE (adjoint J Boustie)

Thèses de Doctorats ED Sciences de la Matière « Chimie - Santé » RENNES I

- **Friardi ISMED** (co-tutelle Padang Indonésie Prog. BIOASIA) - Phytochimie de lichens du genre *Stereocaulon*: étude particulière de *S. Halei* Lamb et *S. montagneanum* Lamb, deux lichens recoltés en Indonésie (J. Boustie/F. Le Devehat/ A Bakhtiar) soutenue 12 juillet 2012
- **Sarah KOMATY** (co-direction (S. Tomasi 25%) avec l'équipe ICMV (Ingénierie et chimie du vivant) de l'UMR CNRS 6226) - Mise au point de nouvelles méthodes extractives de lichens basées sur l'utilisation de micro-ondes et liquides ioniques
- **Khan Hung N'GUYEN** - Synthèse d'analogues de mycosporines photoabsorbants (*S. Tomasi/N. Gouault*) débutée en oct 2010
- **Maiwenn JACOLOT** - Synthèse totale du portental (*P van de Weghe*) débutée en oct 2010
- **Huyen Thi Bang VU** Phytochimie de lichens tripartites (*F Le Devehat –J Boustie*) début sep 2011
- **Thi Tu Tram NGUYEN** Mycosporines et métabolites azotés lichéniques (M Chollet-J Boustie) dec 2011-
- **Delphine PARROT** Etude de la microflore associée aux lichens (S Tomasi ; M Grube Graz) oct 2011-

Stage master 2012 **M2 Biologie environnementale** MABIRE A Profilage métabolique de plantes invasives (co encadrement avec Gabrielle Thiébault (ECOBIO)

Stages 2013

M2 P2AONLE POGAM Pierre (Jv –Juin 2013)

M2 Biologie Végétale intégrative (BioVigPa) AISSA ABDI Fatima (DD/ST)

M2 Biologie-Gestion : Marketing (Biblio) ROSSIGNOL Pauline (JB)

Post Doc

- **Totha SATYA** (nov 2012- oct 2013) « Metabolites issus de la microflore lichenique » (ST)

4 - THESES D'EXERCICE 2012

Pierre LE POGAM Cytotoxiques d'origine végétale : potentiel et apports en chimiothérapie anticancéreuse

Youna MARZIN La mucite buccale chimio- ou radio-induite en Hématologie Clinique: les difficultés de sa prise en charge

Anne MALARGE, Photoprotection externe: quelle est la place des molécules d'origine naturelle ?

Marie-Aude LE GUILLOU, Phytothérapie, aromathérapie et ballonnements

Solène PIRIOU, L'aromathérapie en pratique: 57 huiles essentielles et leurs conseils d'utilisation

Audrey WARGNIER, Phytothérapie de la sphère respiratoire, conseil à l'officine

Jessica BLOT, La rébaudioside A, quel atout dans notre alimentation au quotidien ?

Soizic LE DEIST, Phytothérapie et sphère urinaire: conseil à l'officine

Clarisse ROYANT, La levure de riz rouge dans le traitement de l'hypercholestérolémie

Rose-Marie GUILLEVIN, Criblage de mycosporines dans des lichens à algues vertes et à cyanobactéries [: intérêts pour la photoprotection

PUBLICATIONS

Touafek O., Kabouche Z., Boustie J and Bruneau C « A New Long-Chain Unsaturated Ester and Other Constituents of *Hypericum tomentosum* » *Natural Product Communications*, **2012**, **7** (1) 63-64

Delmail D., Chambet A, and **Boustie J.** "The lichenical collection of Professor Henry des Abbayes incorporated in the herbarium of the university of Rennes 1 (REN)", *Taxon*, **2012** **61**, 272-264

A. Nacer, J. Merza, Z. Kabouche, S. Rhouati, J. Boustie, P. Richomme "Sesquiterpene lactones from *Centaurea tougourensis* » *Biochem. System. Ecol.*, **2012**, 163-165.

M. Millot, F. Di Meo, S. Tomasi, J. Boustie, P. Trouillas "Towards better understanding of photoprotective capacities of lichen metabolites: a joint theoretical and experimental study". *Photochemistry and Photobiology B*, **2012**, **111**, 17-26.

M. Jean, S. Tomasi, P. van de Weghe "When the Nine-membered Eneynes Play Hide and Seek." (Emerging Area) *Org. Biomol. Chem.* **2012**, **10**, 7453-7456.

F. Ismed, F. Lohezic, O. Delalande, S. Sinbandhit, A. Bakhtiar, J. Boustie "Lobarin, from the Sumatran lichen *Stereocaulon halei* *Fitoterapia*, **2012**, **83**(8) 1693–1698

J. Bauer, B. Waltenberger, M. Stefan, S. M. Noha, D. Schuster, J. M. Rollinger J. M., J. Boustie, M. Chollet, H. Stuppner, O. Werz "Discovery of depsides and depsidones from lichen as novel, potent inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 using pharmacophore models" *ChemMedChem*, **2012**, **7**, 2047–2054

O. Touafek, L. Mesbah, E. Makhloufi, L. Benguedouar, J. Boustie, C. Bruneau, Z. Kabouche Components and Antioxidant Activity of *Hypericum tomentosum* L. (Clusiaceae) *Journal of Biologically Active Products from Nature* **2012** 2 (3) 158 – 166

F Lohezic-Le Devehat, B Legouin, C Couteau, J Boustie, Laurence Coiffard Lichenic extracts and metabolites as UV filters *Journal of Photochemistry and Photobiology*, **2013**, in press

BREVET

« Acide lichestérinique et ses dérivés comme inhibiteurs de la pigmentation »

J. Boustie, M.-D. Galibert-Anne, F. Lohezic-Le-Devehat, M. Chollet-Krugler, S. Tomasi, B Legouin-Gargadenec
Dépôt INPI N°FR 12.53585 18 04 **2012**

CHAPITRES DE LIVRE

Caubet A., Tomasi S., Polard E., Le-Dévéhat F. Intoxications d'origine végétale : généralités. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Sous presse, **2012**.

Caubet A., Tomasi S., Boustie J., Le-Dévéhat F. Atlas des plantes toxiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Sous presse, **2012**.

David Delmail, Martin Grube, Delphine Parrot, Joël Boustie, Pascal Labrousse, and Sophie Tomasi "Halotolerance in Lichens: Symbiotic Coalition against Salt Stress" in *Marine Organisms and Salt Tolerance*, Springer (**2013**)

Joël Boustie et Sophie Tomasi Les lichens : un champignon, des algues... et des bactéries
Ouvrage d'écologie Chimique, **2012**, INEE, publié par le CNRS

CONFERENCES INVITES et SEMINAIRES

Joël Boustie Les lichens, une symbiose multipartite
Ecole thématique Ecologie Chimique, INEE/INC, Conférences Monot, 25 juin 2012, Fréjus

Joel Boustie- Phytochimie de lichens marins et littoraux
GDR BioChimar, 10-12 décembre 2012, Gif/Yvette

J Boustie, MD Galibert - Lichens et pigmentation
Rencontres Chimie-Biologie – Biosit, Rennes 30 mai 2012.

S Tomasi Conf invité Hyderabad IICT Inde, dec 2012

COMMUNICATIONS Affiche

8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF, 28 juillet-1er août 2012, New-York

A skin lightening, sun protector and antioxidant agent: origa'light®
A Echard, J Nkiliza, JL Peron, J Boustie, C Couteau, L Coiffard, F Lohézic-Le Dévéhat
Planta Med 2012; 78 - PI161 DOI: 10.1055/s-0032-1320849

Stability study of a α -methylene- γ -butyrolactone issued from lichens
S Ferron, F Le Dévéhat, S Tomasi, J Boustie, B Legouin
Planta Med 2012; 78 - PJ51 DOI: 10.1055/s-0032-1321211

Study of metabolites from lichen-associated bacterial communities
D Parrot, D Delmail, S Le Gall, M Grube, S Tomasi
Planta Med 2012; 78 - PC3 DOI: 10.1055/s-0032-1320352

4ème conférence régionale Bio-Asie, 5 -7 novembre 2012, Pékin.

Phytochemical studies for photoprotective activities of two Sumatran lichens: *Stereocaulon halei* and *S. montagneanum*

F Ismed, F Lohézic Le-Dévéhat, A Bakhtiar, J Boustie

DIFFUSION SCIENTIFIQUE

Préface de la ré-édition de la « Flore des Abbayes » Flore et végétation du massif armoricain
J Boustie
Editons d'art H des Abbayes, Fougères, février **2012**

Interview filmée (mars 2012), Télésavoirs <http://www.telesavoirs.eu/fr/index.php>
J Boustie, Audrey Chambet et Henry des Abbayes (petit-fils) « Les lichens et l'herbier Des Abbayes »

« J'identifie les lichens... »
S Tomasi et reportage Photothèque.cnrs.fr
Journal du CNRS, sept 2012 n 268, p43

Encadrement de sorties mycologiques et exposition, Organisation du Concours cèpe d'Or
J Boustie, D Delmail, F Lohezic, S Tomasi
"Mycologiades internationales de Bellême (Orne), 4-7 octobre 2012

Sorties mycologiques
J Boustie, D Delmail, F Lohezic
Festival des Sciences,
14 octobre 2012, Bourgbarré, 35, 21 octobre 2012, St-Erblon, 35

Organisation et accueil du public pour les collections de l'université de Rennes 1
J Boustie
Journées du patrimoine, 15 septembre 2012
Journée Européenne des collections universitaires, 18 novembre 2012

Présentation de la Culture Scientifique et des collections de l'UR1
J Boustie
Espace des Sciences, Rennes 20 sept. 2012

Participation à la vidéo de présentation du jardin des plantes anticancéreuses
<http://www.jardindeplantesanticancereuses.com/>
J Boustie
Presentation du projet au public, Association JPAC, St Pol de Leon, 28 octobre 2012

Les lichens : de la nature au labo
J Boustie
Conférences du Cercle Naturaliste des Etudiants rennais, 5 décembre 2012

ROUEN

RAPPORT D'ACTIVITE 2012

COMPOSITION DU LABORATOIRE

Enseignants chercheurs en Pharmacognosie, botanique et mycologie

E. SEGUIN, Professeur

Tel : 02 35 14 85 90 / Fax : 02 35 14 85 92

E-mail : Elisabeth.Seguin@univ-rouen.fr

A. ELOMRI, Maître de Conférences

Tel : 02 35 14 85 91

E-mail : Hakim.Elomri@univ-rouen.fr

E. CHOSSON, Maître de Conférences, Botanique

Tel : 02 35 14 86 48

E-mail : Elizababeth.Chosson@univ-rouen.fr

M-L. GROULT, Maître de Conférences, Botanique

Tel : 02 35 14 86 31

E-mail : Marie-Laure.Groult@univ-rouen.fr

THEMES DE RECHERCHE

- Extraction, isolement, détermination de structure, synthèse partielle ou totale de métabolites secondaires isolés de végétaux supérieurs principalement d'origine exotique de Nouvelle-Calédonie, de Chine, du Gabon, du Cameroun, du Maroc et d'Algérie.

Les familles végétales sélectionnées contiennent potentiellement des structures hétérocycliques à potentialité anticancéreuse, antiparasitaire et anti microbienne

Les plantes étudiées sont médicinales et proviennent de l'est ou de l'ouest du pays pour le Cameroun, de la région du Haut-Ogooué pour le Gabon, de l'est et du nord-est de l'Algérie.

Toutes les plantes étudiées sont utilisées en médecine traditionnelle contre des affections variées. Elles appartiennent à des familles variées (Lamiaceae, Apiaceae, Rutaceae, Asteraceae, Fabaceae, Clusiaceae, Annonaceae...). De nombreux types de métabolites secondaires : alcaloïdes (*Biochemical Systematics and Ecology*, 2005, 33, 845-847 ; *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 2008, 23(5), 704-707), flavonoïdes (*Chem. Nat. Compds*, 2007, 43(3), 321-322), mono, di et triterpènes (*Chem. Pharm. Bull.*, 2008, 56, 1321-1323), lactones sesquiterpéniques, coumarines, composés phénoliques (*Europ. J. Pharmacol.*, 2007, 569 (3), 197-203 ; *Chem. Nat. Compds.*, 2008, 44(4), 510-511)...à propriétés pharmacologiques diverses, ont été isolés des espèces étudiées. Ils sont souvent nouveaux pour les espèces étudiées.

- Etude par CPG et CPG/SM de l'huile essentielle de certaines des espèces algériennes pour identifier les principaux constituants en particulier par comparaison avec les banques de données de la littérature et la base de données propre au laboratoire de chimie analytique (*Flavour and Fragrance Journal*, 2006, 21(4), 647-649 ; *Molecules*, 2008, 13, 812-817).

Certains de ces travaux sont menés dans le cadre d'un accord programme du Comité Mixte d'Evaluation et de Prospective de la coopération universitaire franco-algérienne (projet Tassili 2012 - 2016 12MDU860) avec l'Université de Constantine.

- Hémissynthèse ou synthèse d'analogues structuraux et de dérivés de produits naturels bioactifs de structure hétérocyclique avec la mise au point de nouvelles méthodes d'accès à des dérivés et analogues de produits naturels, dans le but d'établir des relations structure activité avec la recherche de nouveaux agents cytotoxiques et analogues d'alcaloïde à activité antitumorale, (*Chem. Pharm. Bull.*, 2005, 53, 1540-1546) et de dérivés hétérocycliques de type indolopyridoquinazolinone analogues de la rutaecarpine (*Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 1777-1781) et d'hétérocycles divers (*Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 6609-6613).

- Collaboration avec l'Université d'Avignon (UMR A 408 INRA Pr. F. Chemat) dans le but d'explorer un domaine concernant les procédés d'extraction de métabolites secondaires à partir des végétaux en mettant en œuvre des méthodes éco-compatibles exploitant l'avancée des technologies tel que les micro-ondes et les ultrasons (*Int.J. Mol. Sci.*, 2011, 12, 7846- 7860).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications

J-P. ONDO, J-B. LEKANA-DOUKI, J-B. BONGUI, E.S. ZANG EDOU, R. ZATRA, F. S. TOURE-NDUOU, A. ELOMRI, J. LEBIBI, E. SEGUIN

In vitro antiplasmodial activity and cytotoxicity of extracts and fractions of *Vitex madiensis*, medicinal plant of Gabon

Tropical Medicine & International Health, 2012, 17(3), 316-321

O. GHERBOUDJ, N. BENKIKI, E. SEGUIN, F. TILLEQUIN, Z. KABOUCHE

Components of *Matricaria pubescens* from Algerian Septentrional Sahara

Chem. Nat. Compds., 2012, 48(3), 470-471.

E. CHOSSON, F. SANTORO, C. ROCHAIS, JSD. SANTOS, R. LEGAY, S. THORET, T. CRESTEIL, MS. SINICROPI, T. BESSON, P. DALLEMAGNE

Synthesis of novel 7-oxo and 7-hydroxy trifluoroalcolchicinoids with cytotoxic effect

Bioorg. Med. Chem. 2012, 20, 2614-2623

M. BENAHMED, S.AKKAL, A. ELOMRI, H. LAOUER, P. VERITE, E. SEGUIN

Constituents from *Bupleurum montanum* (Coss. & Dur.) (Apiaceae)

Arabian Journal of Chemistry, on line 9 janvier 2011, acceptée sous presse

Communications

M. BENAHMED, S AKKAL, A. ELOMRI, H. LAOUAR, P. VERITE, E. SEGUIN

A flavonoid from n-butanol extract of *Antehmis pedunculata*

4th International Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (SIPAM 2012), Tunisie, Djerba, 22-24 Mars 2012.

L. DOUDACH, B. MEDDAH, MYA FAOUZI, L. CHABRAOUI, L. BENBACER, M. ABOUABDELLAH, A.ELOMRI, Y. CHERRAH

Cytotoxic activity, acute and sub-acute toxicity of root extracts of *Corrigiola telephiiifolia*

International Congress on Natural Products Research, New York (USA) July 28th-August 1, 2012

A. ELOMRI, A. BLANCKAERT, N. LOMRI, A. LOMRI

A new bioassay-guided fractionation from root of *Bryonia dioica*: a promising strategy for drug discovery

International Congress on Natural Products Research, New York (USA) July 28th-August 1, 2012

THESE de DOCTORAT

Nadia AMOURA BOUGANGIOUA

Cinnamoylglucorhamnosides d'hordénine de *Selaginella doederleinii* Hieron. Synthèse, activité biologique et relations structure activité.

Thèse de Doctorat en co-encadrement avec l'Université de Annaba (Algérie), Annaba - 30 juin 2012

THESES D'EXERCICE

Mathilde GOJOZ

Modalités et pratiques de l'accès direct des médicaments en officine ; étude de l'application du décret par les pharmaciens et de l'utilisation par la patientèle, 17 février 2012

Claire MARTIN

Le jardin des plantes de Rouen de sa naissance à nos jours. Inventaire de son carré de plantes médicinales, 5 mars 2012

Laurent DUVAL

Les huiles essentielles à l'officine, 5 avril 2012

Carine VAUDREUIL

A propos de deux registres nécessaires au bon usage des plantes médicinales de Martinique : la Pharmacopée végétale martiniquaise et un vademécum de phytothérapie, 25 avril 2012

Manuel REZULAC

Arnica montana L., approches botanique, phytochimique et thérapeutique. Place dans le conseil des pathologies traumatiques à l'officine, 23 mai 2012

Gabriel MOINET

Fonctionnement d'un écosystème forestier développé sur un technosol multicontaminé, 10 juillet 2012

Aurélien GRIEUX

Etudes d'huiles essentielles malgaches : le Ravintsara (*Cinnamomum camphora* (L.) J. Presl) et le Saro (*Cinnamosma fragrans* Baill.), 21 novembre 2012

STRASBOURG

PHARMACOGNOSIE ET SUBSTANCES NATURELLES BIOACTIVES
Responsable Annelise Lobstein
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (UMR7200)

Composition de l'équipe en 2012

Annelise LOBSTEIN	PR1
Aurélie URBAIN	MCU
Catherine VONTHRON-SENECHEAU	MCU
Bernard WENIGER	MCU-HC
Fanny BERTRAND	IE CDD Industrie (Boiron) (mai 2012)
Lise BREANT	Doctorante puis post-doc (Biotech – mai 2012)
Veronika CAKOVA	Doctorante (Cifre Guerlain) (2010 - 2013)
Jean-Baptiste GALLÉ	Doctorant (Contrat Doctoral Unistra) (2012 – 2015)
Amélie LEICK	CDI détachée Industrie (Biotec Marine)
Saliou N'GOM	Chercheur CDI détaché Industrie (BiotechMarine)
Olivier NOTÉ	Post doc Industrie (Boiron) (mai 2012)
Michail TSOUKALAS	Doctorant Région/Fondation UdS (2012 – 2015)
Manon FRANCK	Stagiaire Pharma (sept. – mars 2012)
Claire SCHWETZER	Stagiaire Pharma (oct. 2012 – mars 2013)
Clément WALTER	Stagiaire Pharma (oct. 2012 – mars 2013)
Odile STAEBLER	Stagiaire Pharma (sept. – mars 2012)
Camille WEYANT	Stagiaire Pharma (sept. – mars 2012)
Anne SESTER	Stagiaire Pharma (mars – août 2012)

ACTIVITÉS DE RECHERCHE

Le domaine d'expertise de l'équipe concerne les substances naturelles obtenues par phytochimie extractive, et dotées de propriétés nouvellement décrites ou relevant d'un mécanisme d'action original. Notre objectif est d'identifier et de valoriser ces substances en mettant à profit la chimiodiversité moléculaire puisée dans le règne végétal.

Les stratégies mises en place s'appuient à la fois sur notre expertise interne en Pharmacognosie et sur la consolidation de nos réseaux de collaborations en botanique-chimie et biologie.

- Sélection rationnelle des matières premières terrestres
- Exploration de ressources marines
- Profiling d'extraits complexes puis stratégie de déréplication en vue d'accélérer l'isolement de nouvelles structures bioactives
- Mise au point de tests adaptés au criblage d'extraits puis fractionnement bioguidé.
- Exploration du mécanisme d'action des molécules purifiées

Trois principaux axes de recherche ont été explorés en 2012.

1. Substances naturelles antiparasitaires

Nous nous sommes focalisés sur les molécules identifiées au cours de criblages antérieurs d'une collection d'extraits végétaux préparés à partir d'espèces végétales africaines sélectionnées de manière rationnelle (critères ethnobotaniques, chimiotaxonomiques et bibliographiques). Notre objectif actuel est d'optimiser par chimie médicinale les activités antipaludique, leishmanicide et/ou antitrypanosomiale de molécules naturelles identifiées par fractionnement bio-guidé, d'identifier les mécanismes d'action des molécules de synthèse ainsi que les cibles moléculaires impliquées.

2. Substances naturelles anticancéreuses

- Nous nous sommes intéressés à des triterpènes dérivés de l'acide acacique isolés de différentes Mimosacées africaines, en raison de leur potentiel anticancéreux

- Nous avons développés de nouveaux outils pharmacologiques à activité anti-TNF-alpha et pro-apoptotiques obtenus par criblage cytomique d'organismes marins issus de la biodiversité européenne, asiatique et sud-américaine (FP7-MAREX).
- Nous avons étudié l'apoptose induite par des substances bioactives sur cellules souches cancéreuses, dans le but de comprendre les mécanismes d'activation de l'apoptose dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et leurs cancers associés.

3. Métabolites végétaux et environnement

Nous avons analysé les facteurs environnementaux conditionnant la biosynthèse de métabolites secondaires bioactifs dans des orchidées tropicales, des plantes halophiles et des plantes succulentes, afin de comprendre le Vivant (rôle pour les végétaux et interactions avec différentes cibles biologiques), assurer une sélection rationnelle des espèces d'intérêt, et les valoriser tout en préservant leur biotope naturel.

Principaux résultats obtenus :

1. Substances naturelles antiparasitaires

Nouvelles flavones antipaludiques d'origine naturelle : du criblage à la preuve de concept in vivo (resp. C. Vonthron)

A partir de notre banque d'extraits végétaux et en partenariat avec le centre de criblage pour les maladies parasitaires humaines de l'Institut Tropical Suisse de Bâle, nous avons identifié une flavone naturelle inédite, la lanaroflavone, par criblage phénotypique sur différentes souches résistantes de *Plasmodium falciparum*. Elle montre une activité contre les stades sanguins de *P. falciparum* (CI₅₀ *in vitro* de 450 nM) et une sélectivité d'activité (indice de sélectivité de 159). Néanmoins, cette molécule est inactive *in vivo* sur un modèle murin du paludisme. La structure de la lanaroflavone a donc été simplifiée de façon à optimiser efficacement son profil pharmacologique et pharmacocinétique. Les résultats préliminaires obtenus montrent qu'un des analogues synthétisés, administré à la dose de 100 mg/kg (i.p) à des souris infectées par *P. berghei*, provoque une négativation totale de la parasitémie chez 50% des animaux traités, jusqu'à 30 jours après la fin du traitement alors qu'il n'affecte pas les souris saines. Ce composé agit sélectivement sur le stade le plus précoce du cycle de développement érythrocytaire du parasite.

2. Substances naturelles anticancéreuses

Saponosides dérivés d'acide acacique (resp. A. Lobstein)

Nous avons comparé les profils chimiques de différentes Mimosacées africaines (genres *Acacia* et *Albizzia*) et sélectionné celles capables de biosynthétiser des analogues des avicines, décrites pour leur potentiel anticancéreux. La mise au point ainsi que l'optimisation d'un protocole d'extraction standardisé nous permet aujourd'hui de purifier ce type d'hétérosides triterpéniques particuliers, même présents à l'état de traces, à partir d'une petite quantité de matériel végétal. Une quinzaine de dérivés d'acide acacique ont d'ores et déjà été purifiés et de nouvelles structures ont été identifiées. L'évaluation sur plusieurs modèles cellulaires des propriétés antiprolifératives d'un composé majoritaire, purifié à partir d'une espèce camerounaise, nous a donné des résultats particulièrement encourageants (EC₅₀ : 0.1 à 1 nM).

3. Métabolites végétaux et environnement

▪ Orchidées tropicales (resp. A. Lobstein)

Un profiling chromatographique d'une dizaine d'orchidées nous a conduits à sélectionner les espèces jugées plus intéressantes en raison de leur diversité et richesse en constituants. En associant plusieurs techniques phytochimiques et chromatographiques, notamment grâce au couplage LC-MS-SPE-RMN et à un préfractionnement par CPC, nous avons recueilli des données chimiotaxonomiques permettant l'identification de marqueurs spécifiques à certaines espèces, genres, sous-tribus ou encore tribus. Pour une espèce en particulier, nous avons comparé par LC-MS-MS les teneurs en marqueurs d'activité de divers échantillons variant selon leur origine (réserve naturelle en Chine, ferme en Thaïlande, serre en Suisse), l'âge des plantes, leur période de prélèvement (avant, pendant et après floraison) et la nature des organes

sélectionnés (tiges, feuilles, racine). Notre objectif est d'identifier les principaux facteurs susceptibles d'impacter le métabolisme secondaire d'orchidées épiphytes.

- *Plantes succulentes* (resp. A. Urbain)

Dans le cadre de la recherche de nouveaux traitements du diabète de type 2, plusieurs espèces végétales ont été sélectionnées sur des bases ethnopharmacologiques et chimiotauxonomiques. Les résultats préliminaires (capacité de stimuler *in vitro* la sécrétion de GLP-1 ou glucagon-like peptide aux propriétés anorexigènes et hypoglycémiantes) ont permis de sélectionner un genre en particulier. Plusieurs espèces apparentées ont alors été étudiées, présentant des profils chimiques assez similaires mais de légères différences d'activité *in vitro*. Par des techniques de dérégulation et d'élucidation structurale à l'aide de techniques couplées innovantes (LC-MS-SPE-RMN capillaire), nous avons pour objectifs fondamentaux d'identifier des marqueurs taxonomiques (en raison du remaniement récent de la taxonomie du genre sélectionné) et pour objectifs appliqués de découvrir des candidats-médicaments potentiels dans le traitement du diabète de type 2.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

1. Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

In vitro antileishmanial, antiplasmodial and cytotoxic activities of a new ventiloquinone and five known triterpenes from *Parinari excelsa*.

Attoua, B, Yeo D, Lagnika L, Harisolo R, Antheaume C, Weniger B, Kaiser M, Lobstein A, Vonthron-Sénécheau C
Pharm Biol 2012, **50**, 801-806.

(10E,12E,14E)-9,16-dioxooctadeca-10,12,14-trienoic acid.

Bréant L, Vonthron-Sénécheau C, Brelot L, Lobstein A
Acta Cryst 2012, **E68**, o2624.

Trypanocidal activity of diarylheptanoids from *Schrankia leptocarpa* DC.

Lagnika L, Weniger B, Attoua B, Jensen O, Antheaume C, Sanni A, Kaiser M, Lobstein A, Vonthron-Sénécheau C
Sth Afric J Botany 2012, **83**, 92–97.

Aronia melanocarpa juice induces a redox-sensitive p73-related caspase 3-dependent apoptosis in human leukemia cells.

Sharif T, Alhosin M, Auger C, Minker C, Kim JH, Etienne-Selloum N, Borjes P, Gronemeyer H, Lobstein A, Bronner C, Fuhrmann G, Schini-Kerth V
PLoS One 2012, **7**(3), e32526

Labdane-type diterpenes and flavones from *Dodonaea viscosa*.

Wabo HK, Chabert P, Tane P, Noté O, Tala MF, Peluso J, Muller C, Kikuchi H, Oshima Y, Lobstein A
Fitoterapia 2012, **83**, 859-863.

2. Articles dans des revues nationales

Apport de la phytothérapie dans les pathologies ostéo-articulaires.

Lobstein A

Phytothérapie européenne 2012, **68**, 11-19

L'application de la directive européenne 2004/24/ce : bilan et perspectives
Lehmann H, Weniger B, Pabst J-Y
Ethnopharmacologia 2012, **49**, 27-34

L'enregistrement des médicaments homéopathiques et anthroposophiques en
Suisse, en France et en Allemagne
Lehmann H, Weniger B, Pabst J-Y
Ethnopharmacologia 2012, **49**, 35-40

3. Communications avec actes dans un congrès international

In vitro preventive effects of nitrate tolerance by a polyphenol-enriched extract of *Hibiscus sabdariffa*.

Sarr M, Sar, FB, Diao M, Ngom S, Wele A, Guèye L, Cissé F, Lobstein A
4th Int Conf on Drug Discovery & Therapy, Dubai, 12-15 fév 2012

Differential inhibition of agonists-induced tracheal contraction after *in vitro* enriched-extracts treatment.

Sar FB, Sarr M, Ngom S, Wele A, Guèye L, Cissé F, Samb A, Lobstein A
4th Int Conf on Drug Discovery & Therapy, Dubai, 12-15 fév 2012

Rapid on-line dereplication using hyphenated HPTLC-MS in orchid species.

Cakova V, Urbain A, Wehrung P, André P, Bonté F, Lobstein A
8th International symposium on chromatography of natural products, Lublin (Poland), mai 2012

Phytochemical analysis and cosmetic applications of the tropical orchid *Brassocattleya marcella* Koss.

Cakova V, Antheaume C, Archambault JC, Cauchard JH, André P, Bonté F, Lobstein A
International Congress on Natural Products Research on Global Change, Natural Products and Human Health/8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF (juillet-août 2012, New York, NY, USA). Planta Med 2012, 78, PI468.

Centrifugal partition chromatography for the isolation of tropical orchid constituents.

Cakova V, Urbain A, Sester A, André P, Bonté F, Lobstein A
International Congress on Natural Products Research on Global Change, Natural Products and Human Health/8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF (juillet-août 2012, New York, NY, USA). Planta Med 2012, 78, PJ105

Rapid on-line dereplication by HPTLC-MS interface in orchid extracts.

Cakova V, Urbain A, Wehrung P, André P, Bonté F, Lobstein A
International Congress on Natural Products Research on Global Change, Natural Products and Human Health/ 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF (juillet-août 2012, New York, NY, USA). Planta Med 2012, 78, PJ107

Using hyphenated HPTLC-MS for quality control of *Brassocattleya marcella* Koss orchid extracts.

Cakova V, Urbain A, Wehrung P, André P, Bonté F, Lobstein A
International Congress on Natural Products Research on Global Change, Natural Products and Human Health/ 8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF (juillet-août 2012, New York, NY, USA). Planta Med 2012, 78, PJ107

Antileishmanial natural prenylated anthranoids.

Lenta B, Weniger B, Kaiser M, Vonthron-Sénécheau C

International Congress on Natural Products Research on Global Change, Natural Products and Human Health/8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF (juillet-août 2012, New York, NY, USA). *Planta Med* 2012, 78, 1209.

Diterpenes from the French marine alga *Bifurcaria bifurcata* (Sargassaceae) inhibit growth of the human pathogen *P. falciparum*.

Gallé JB, Kaiser M, Rusig, AM, Vonthron-Sénécheau C

International Congress on Natural Products Research on Global Change, Natural Products and Human Health/8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF (juillet-août 2012, New York, NY, USA). *Planta Med* 2012, 78, 1152.

Chemical screening of Mimosaceae from Senegal for the identification of avicins analogues

Noté OP, Antheaume C, Sar FB, Goffner D, Sarr M, Lobstein A

International Congress on Natural Products Research on Global Change, Natural Products and Human Health/8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF: (juillet-août 2012, New York, NY, USA). *Planta Med* 2012, 78, PI398.

Triterpenoid saponins from *Albizia* (Mimosaceae) decrease brain tumor cells proliferation.

Noté OP, Dong J, Zeniou M, Kilhoffer MC, Lobstein A

International Congress on Natural Products Research on Global Change, Natural Products and Human Health/8th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE and SIF: (juillet-août 2012, New York, NY, USA). *Planta Med* 2012, 78, PI396

4. Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international

Le sourcing des matières premières végétales : comment concilier qualité, traçabilité et responsabilité environnementale ?

Weniger B.

7ème CIPAM – Colloque International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales des régions d'outre-mer, Saint-Pierre de la Réunion, La Réunion.

5. Communications par affiche dans un congrès international ou national

Rapid on-line dereplication by HPTLC-MS interface in orchid extracts.

Cakova V, Urbain A, Wehrung P, André P, Bonté F, Lobstein A

Journées du Campus d'Illkirch, Pôle API, ESBS (2-3 avril 2012).

Search for V1A agonist by high throughput screening using HRTF and calcium flux measurements.

Gioria S, Pfmilin E, Karpenko I, Valencia C, Obrecht A, Didier B, Bonnet D, Vonthron C, Lobstein A, Hibert M, Villa P.

Journées du Campus d'Illkirch, Pôle API, ESBS (2-3 avril 2012).

Study of the Oct4 transcription factor in the selectivity of pro-apoptotic cancer stem cells with bioactive substances of marine origin.

Emhemmed F, Fuhrmann G, Peluso J, Dumont S, Lobstein A, Muller CD

Journées du Campus d'Illkirch, Pôle API, ESBS (2-3 avril 2012).

Rapid on-line dereplication by LC-MS-MS/MS and TLC-MS interface in orchid extracts.

Cakova V, Urbain A, Wehrung P, André P, Bonté F, Lobstein A

Journée des doctorants en chimie (13 novembre 2012).

6. Séminaires aux Universités et grand public

Les principes actifs puisés dans la Nature : bilan et perspectives pour les médicaments du futur.

Lobstein A

Conférence du Jardin des Sciences, Université de Strasbourg, 23 février 2012

Innovation en Pharmacognosie et création d'entreprise : exemple de PhytoDia.

Lobstein A

Journée thématique : valorisation de la recherche académique, transfert de technologie et création d'entreprises innovantes.

Faculté des Sciences de Rabat et Universiapolis d'Agadir, 9-13 mars 2012

Substances naturelles anticancéreuses : intérêts curatif et préventif.

Lobstein A

Institut Homéopathique Scientifique, Paris, 18 mars 2012

Huiles essentielles : bénéfiques et risques chez les malades asthmatiques.

Lobstein A

Journée de Formation Continue des Conseillers Médicaux en Environnement Intérieur (CMEI), CHU Strasbourg, 23 mai 2012

Intérêt de la Phytothérapie dans les pathologies inflammatoires.

Lobstein A

14e colloque européen de Phyto-Aromathérapie, Besançon, 24 juin 2012

Apport de la Phytothérapie dans la prise en charge des effets secondaires des chimiothérapies.

Lobstein A

36e rencontres du CEREC, Paris, 29 septembre 2012

7. Formation permanente

Lobstein A

Responsable et intervenant au DU d'Homéopathie,

Service de formation continue de l'Université de Strasbourg, Janvier-Décembre 2012

Vonthron C, Weniger B, Lobstein A.

Identification des drogues végétales par microscopie selon pharmacopée.

Service de formation continue de l'Université de Strasbourg, Mai-Juin 2012

8. Organisation de congrès

Vonthron C

Comité d'organisation des Journées Scientifiques du Campus Illkirch, 02-03 avril 2012

9. Thèse de doctorat

Lise BREANT, Doctorat de l'Université de Strasbourg (17 janvier 2012)
Etude et valorisation industrielle d'halophytes du littoral breton : biodiversité chimique et biologique.
A. Lobstein : directrice de thèse

10. HDR

Catherine VONTHRON
Nouveaux agents antiprotozoaires d'origine naturelle - Contribution à la compréhension de leurs mécanismes d'action.
5 décembre 2012
A. Lobstein : garant

10. Thèses d'exercice

Direction A. Lobstein

- Violaine ZIMMERMANN
« L'huile de palme : origine, composition et impacts sur la santé humaine de sa consommation. » (01.02.12)
- Emilie ANTOINE
« L'aloès dans les compléments alimentaires : intérêts et limites de cet ingrédient santé. » (14.03.12)
- Claire GONNIN
« Utilisation clinique des huiles essentielles : exemples et discussions de pratiques hospitalières au Bade-Würtemberg (Allemagne). » (02.04.12)
- Anne-Laure EBNER
« Le Puerh, une alternative aux traitements des dyslipidémies. » (16.04.12)
- Marie ADES
« Apport et limites des médecines alternatives et complémentaires dans le traitement de l'infertilité. » (30.11.12)

Direction B. Weniger

- Thomas HARTMANN
«Le *lycium barbarum* et ses polysaccharides. » (11.05.12)
- Sydney ISAKI
«Actualités scientifiques sur la grenade.» (16.11.12)

Direction C. Vonthron

- Anne-Catherine MEYER
« Intérêt de cinq produits naturels aux propriétés immunomodulatrices dans la prise en charge de pathologies hivernales à l'officine » (18.04.12)

- Audrey BRAUN
« Prise en charge des complications de l'allaitement à l'officine : phytothérapie, homéopathie et conseils associés » (16.02.12)

Direction A. Urbain

- Audrey BURGER
« Phytothérapie et dermatite atopique » (26.11.12)

ACTIVITÉS PARTICULIÈRES

C. Vonthron

- Expert nommé du groupe de travail « Liste des plantes médicinales » de l'ANSM

B. Weniger

- Expert des groupes de travail «Liste des Plantes Médicinales» et «Pharmacopée – drogues et extraits d'origine végétale» de l'ANSM
- Expert du groupe de travail «Nutriviigilance» de l'ANSES
- Co-éditeur de la revue « Ethnopharmacologia », bulletin de la Société française d'Ethnopharmacologie

TOULOUSE



MINISTÈRE DE LA JEUNESSE, DE L'ÉDUCATION NATIONALE ET DE LA RECHERCHE

**UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Laboratoire de Pharmacognosie

35, chemin des Maraîchers - 31062 Toulouse Cedex

Responsable : Professeur Claude MOULIS

COMPOSITION DU LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE 2012

Enseignants-Chercheurs

MOULIS Claude, *Professeur*

claudemoulis@univ-tlse3.fr

FABRE Nicolas, *Professeur*

nicolas.fabre@univ-tlse3.fr

HA Thi Bang Tam, *Maître de Conférences*

thi.ha-dang@univ-tlse3.fr

LE LAMER Anne-Cécile, *Maître de Conférences*

anne-cecile.le-lamer@univ-tlse3.fr

FOURASTÉ Isabelle, *Professeur Émérite*

ifourast@cict.fr

Personnel technique

VAN CAMPO Lise, Adjoint-technique

Doctorants

GIRARDI Cynthia, 2^{ème} année

Contrat Doctoral MESR et monitorat en Pharmacognosie

(Codirection: FABRE N et JULLIAN V.)

LE Hong Luyen, 2^{ème} année

Bourse Université Sciences et Techniques de Hanoï (Vietnam)

(Codirection: FABRE N et JULLIAN V.)

RACHID Chawech, 1^{ère} année, Thèse en cotutelle UPS/Université de Sfax.

Programme Hubert Curien Franco/Tunisien UTIQUE.

(Dir France : N Fabre, Dir Tunisie : R Jarraya)

M2

Vastel Antoine : stage du M2P VRV Strasbourg. Etude de *Piper chamchamayanum*.

Formation doctorale :

Ecole doctorale Sciences de la Matière (Michel Caffarel, UPS, Toulouse III)

THÈME DE RECHERCHE

Depuis 2003, les travaux de Recherche sont regroupés au sein de l'UMR 152 (IRD/UPS) « Pharmacochimie et Pharmacologie pour le Développement - *PHARMA DEV*). L'équipe Pharmacognosie, Ethnopharmacologie et Pathologies au Sud (PEPS) a pour objectif premier l'isolement de molécules naturelles, de préférence de structures nouvelles, susceptibles de posséder une activité biologique et plus précisément antiparasitaires (paludisme et leishmaniose) et/ou anticancéreuses. Parmi ce type de molécules citons les polyphénols, certains terpènes et leurs dérivés comme les limonoïdes, certains alcaloïdes...

Site internet: <http://www.pharmadev.ird.fr/>

Mots-clés :

- Substances naturelles
- Paludisme, leishmaniose, anthelminthiques, vers gastrointestinaux
- Couplages LC-MS

COLLABORATIONS

* MADAGASCAR

Accord de coopération interuniversitaire depuis 2005 avec les Universités de Madagascar et l'Université Paul-Sabatier (Toulouse III) et renouvelé en décembre 2008. Mission d'enseignement Université de Toliara (Madagascar) sur la valorisation de la biodiversité végétale (C. MOULIS, 17-30 novembre 2012)

* TUNISIE

Programme Hubert Curien (UTIQUE). Accueil de doctorants de l'Université de Sfax (N. FABRE), 2 étudiants x 2 mois pour purifications finales et analyse structurale (nov 2012).

* TOULOUSE

Laboratoire de Chimie Agroindustrielle, LCA, UMR 1010 INRA – INPT/ENSIACET
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT/INP) UMR 1225 tanins et interactions nématodes-tube digestif.

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Publications dans des revues scientifiques de diffusion internationale

2012

CABANILLAS B.J., LE LAMER A.C., CASTILLO D., AREVALO J., ESTEVEZ Y., ROJAS R., VALADEAU C., BOURDY G., SAUVAIN M., FABRE N.
Dihydrochalcones and benzoic acid derivatives from *Piper dennisii*.
Planta Med. (2012) 78 (9) : 914-8.

OLOUNLADÉ P.A., AZANDO E.V., HOUNZANGBÉ-ADOTÉ M.S., HA T.B., LEROY E., MOULIS C., FABRE N., MAGNAVAL J.F., HOSTE H., VALENTIN A.
In vitro anthelmintic activity of the essential oils of *Zanthoxylum zanthoxyloides* and *Newbouldia laevis* against *Strongyloides ratti*.
Parasitol Res. (2012) 110 (4) : 1427-33.

BABILI F.E., FOURASTE I., ROUGAIGNON C., MOULIS C., CHATELAIN C.
Anatomical study of secondary tuberized roots of *Harpagophytum procumbens* DC and quantification of harpagoside by high-performance liquid chromatography method.
Pharmacogn Mag. (2012) 8 (30) : 175-80.

NGAKEGNI-LIMBILI A. Ch., ZEBIB B., CERNY M.I, TSIBA G., ELOUMA NDINGA A. M., MOULOUNGUI, Z., OUAMBA J.-M., FOURASTE I.
Aframomum stipulatum (Gagnep) K. Schum and *Aframomum giganteum* (Oliv. & Hanb) K. Schum as aroma tincto oleo crops resources: essential oil, fatty acids, sterols, tocopherols, and tocotrienols composition of different fruit parts of Congo varieties.
Journal of the Science of Food and Agriculture – (2013) 93 (1) 67–75, 15.

Publications dans des revues scientifiques de diffusion nationale

GIRARDI C., VÁSQUEZ-OCMÍN P., CASTILLO D., SAUVAIN M., ROJAS R., FABRE N., HADDAD M.
Biological activities of 13,28-epoxyoleanane triterpene saponins from two Peruvian Myrsinaceae.
Rev Soc Quím Perú. (2012) 78

Conférence sur invitation

2012

FABRE N. : De la plante au médicament. Conférence Invitée devant les étudiants en prépa Maths sup/maths spé, lycée Déodat de Séverac, Toulouse, le 26 juin 2012.

Communications par affiches

FABRE N., DEHARO E., LE H.L., GIRARDI C., VALENTIN A., BOURDY G., JULLIAN V.

LC-ESI-MS/MS analysis of *Quassia amara* leaves tea. Is antiplasmodial activity of the tea is due to quassinoids?

International Congress on Natural Products Research, joint meeting AFERP 28 juillet-1^{er} août 2012, NewYork. *Planta medica*, 2012, 78 (11), p. 1262-1262.

GIRARDI C., VASQUEZ-OCMIN P., CASTILLO D., SAUVAIN M., ROJAS R., FABRE N., JULLIAN V., KISS R., LE H. L., HADDAD M.

Biological activities of 13,28-epoxyoleanane triterpene saponins from two Peruvian Myrsinaceae

International Congress on Natural Products Research, joint meeting AFERP 28 juillet-1^{er} août 2012, NewYork. *Planta medica*, 2012, 78 (11), pi 192

HADDAD M., LELAMER A.-C., VASQUEZ P., MORENO Y., BANULS L., CARRAZ M., VAISBERG A., CASTILLO D., SAUVAIN M., ROJAS R., KISS R.

In vitro growth inhibitory effects of 13, 28-epoxyoleanane triterpene saponins in cancer cells.

International Congress on Natural Products Research, joint meeting AFERP 28 juillet-1^{er} août 2012, NewYork.

LE H. L., JULLIAN V., BOURDY G., GIRARDI C., DEHARO E., LE LAMER A.-C., FABRE N.

Sensitivity enhancement in LC-ESI-MS method using mobile phase additives to quantify simalikalactone E.

International Congress on Natural Products Research, joint meeting AFERP 28 juillet-1^{er} août 2012, NewYork. *Planta medica*, 2012, 78 (11), p. 1198-1198.

Thèses d'Exercice

BLANCHARD Fanny - Vers un nouveau statut pharmaceutique pour une sélection de plantes médicinales au Cambodge – soutenue le 25 mai 2012 – 2012/TOU3/2029

GIANESIM Elodie - Identification des Plantes toxiques à partir de leurs graines, une aide à la prise en charge par les pharmaciens et les centres antipoison de France – soutenue le 7 novembre 2012 – 2012/TOU3/2093

KOO Philippe - Plantes médicinales chinoises : entre la science et la tradition – soutenue le 5 octobre 2012 – Dir. de thèse : HA Thi Bang Tam, 2012/TOU3/2085

MAUBISSON Pauline - Prise en charge de la femme enceinte ou allaitante à l'officine : conseils en homéopathie et phytothérapie – soutenue le 27 septembre 2012 – Dir. de thèse : HA Thi Bang Tam, 2012/TOU3/2069

MOUNTO Mylène - *Pluchea carolinensis* (Jacq) G. Don et *Pluchea odorata* (L) Cass. : deux "guérit tout" de la Martinique – soutenue le 20 mars 2012 – Dir. de thèse : HA Thi Bang Tam, 2012/TOU3/2012

TOURS



Laboratoire de Pharmacognosie

Equipe Recherche et Innovations en Chimie Médicinale (RICM),

UMR INRA 1282 Infectiologie et Santé Publique (ISP)

L'équipe Recherche et Innovation en Chimie Médicinale (RICM) est la seule équipe de chimistes au sein de l'UMR INRA Infectiologie et Santé Publique, créée en janvier 2012. L'équipe RICM apparait en transversalité au sein de l'unité, avec comme objectif de créer des interactions avec les trois pôles de bactériologie, virologie et parasitologie ; ceci dans le cadre du développement de nouveaux agents anti-infectieux d'origine synthétique ou issus de ressources naturelles.

Au sein de RICM, trois laboratoires coexistent : le laboratoire de chimie organique de la faculté des Sciences et Techniques ; le laboratoire de chimie thérapeutique et le laboratoire de pharmacognosie de la faculté de Pharmacie.

Le laboratoire de pharmacognosie a été remanié en Septembre 2011, suite au départ en retraite du Dr Jacques Pothier, et la prise de fonction du Pr Cécile Gueiffier et du Dr Leslie Boudesocque.

Composition du Laboratoire

✓ Enseignants-Chercheurs

C. GUEIFFIER, Professeur

L. BOUDESOCQUE, Maître de Conférences

✓ Personnels technique

J. DOLLET, Adjoint technique

I. THERY-KONE, Adjoint technique

J. DORAT, Ingénieur d'étude

Thématiques de recherche

Le laboratoire a poursuivi une première thématique portant sur la chromatographie planaire, mise en place par J. Pothier, et développe un nouvel axe basé sur l'extraction et la purification d'extraits, notamment par Chromatographie de Partage Centrifuge (CPC).

Axe 1 : Extraction et caractérisation de polyphénols de la Canneberge

La canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) est reconnue pour sa teneur élevée en polyphénols d'intérêts, utilisés dans la prévention d'infections urinaires récidivantes. Les polyphénols les plus actifs ont été identifiés : ce sont des proanthocyanidols de type A (PAC-A).

Notre laboratoire s'est intéressé à l'analyse et la quantification des PACs en utilisant la Chromatographie sur Couche Mince Haute Performance, permettant un dosage rapide en routine.

Après validation de la méthode, des applications sont en cours pour l'analyse de jus enrichis en collaboration avec le Pr L. Bazinet (Université Laval). Un criblage de différentes spécialités est également en cours en collaboration avec le Pr F. Bruyère (CHU Tours).

Parallèlement, notre laboratoire développe de nouvelles voies d'accès aux PACs, utilisant la CPC, pour obtenir des fractions enrichies et/ou purifiées, pour l'évaluation de leur activité biologique (collaboration LITEC, Poitiers)

Axe 2 : Etude phytochimique de plantes d'origine africaine

Le laboratoire est historiquement impliqué dans l'analyse phytochimique de plantes originaires du Cameroun ou du Mozambique, en collaboration entre autres avec l'Université de Yaoundé.

Dans le cadre d'une thèse de doctorat, des plantes d'intérêt médicinal au Mozambique ont été explorées : *Ptaeroxylon obliquum*, *Pyrenacantha kaurabassana*, *Monadenium lugardae*.

Des racines de *P. obliquum* ont été isolées des chromones et coumarines déjà décrites précédemment, conjointement avec un nouveau méroterpénoïde : chromone avec une partie monoterpénique tricyclique.

L'étude de *P. kaurabassana* a permis l'isolement de 3 xanthones dont 2 totalement inédites. L'étude phytochimique est toujours en cours ainsi que l'évaluation biologique des fractions.

Collaborations

- Institut des Nutraceutiques et Aliments Fonctionnels (INAF), Université Laval Québec (Pr L. Bazinet)
- Département de Chimie Organique, Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaounde, Cameroun (Pr. D. Pegnyemb)
- Laboratoire Inflammation Tissus Epithéliaux et Cytokine, LITEC EA 4331 (Dr C. Bodet)

Production scientifique

- ✓ Publications

Daniel Agostinho, Leslie Boudesocque, Isabelle Thery-Kone, Alain Gueiffier, Cécile Enguehard-Gueiffier, Hassan Allouchi A new meroterpenoid isolated from roots of *Ptaeroxylon obliquum* Radlk. Phytochem. Letters, soumis

L. Boudesocque, J. Dorat, J. Pothier, A. Gueiffier, C. Enguehard-Gueiffier *High Performance Thin Layer Chromatography-Densitometry: a step further for quality control of cranberry extracts*, Food Chemistry, **2013**, 139 (1-4), 866-871

✓ Communications orales

L. Boudesocque, R. Kapel, C. Paris, P. Dhulster, I. Marc, J.H. Renault, *La Chromatographie de Partage Centrifuge en mode Echange d'Ions : un outil novateur pour la capture de peptides d'intérêts au sein d'un hydrolysate de RuBisCO*, Colloque Adebitech Hydrolysats Peptidiques, Romainville (France), 2012

L. Boudesocque, J. Dorat, J. Pothier, C. Gueiffier, *HPTLC-Densitométrie : une avancée significative dans le contrôle qualité d'extraits de cranberry (Vaccinium macrocarpon)*, Journée du club de CCM, Tours (France), 2012

L. Boudesocque, C. Bodet, P. Lanotte, C. Gueiffier, *Stratégie originale de purification et évaluation biologique des proanthocyanidols de la canneberge*, Journée d'Animation Scientifique « Agents infectieux, Immunité et thérapies » de la Fédération de Recherche en Infectiologie de la région Centre, Tours (France), 2012

✓ Communications par affiche

L. Boudesocque, J. Dorat, J. Pothier, C. Gueiffier, *HPTLC-Densitometry: a step further for quality control of cranberry (Vaccinium macrocarpon) extracts*, International Congress on Natural Products Research: Global change, Natural Products and Human Health, 8th joint meeting of ASP, AFERP, SIF, PSE, GA, New York (USA), 2012

L. Boudesocque, R. Kapel, C. Paris, P. Dhulster, I. Marc, J.H. Renault, *Ion exchange centrifugal partition chromatography: an innovative tool for bioactive peptide capture in complex protein hydrolyzate*, International Congress on Natural Products Research: Global change, Natural Products and Human Health, 8th joint meeting of ASP, AFERP, SIF, PSE, GA, New York (USA), 2012

VALENCIA

Departamento de Farmacología

Laboratorio de Farmacoquímica
Avda. Vicent Andrés Estellés s/n
46100 Burjassot, Valencia
Espagne

Prof. Diego M. Cortes Martínez

Tel : (34) 96 354 49 75

Fax: (34) 96 354 49 43

E-mail: dcortes@uv.es

www.farmacoquimicavalencia.es

Laboratoire de Pharmacochimie (2011-2012)

Avda. Vicent Andrés Estellés s/n; 46100 Burjassot, Valencia, España

Tél: 34-963544975; Fax: 34-963544943

www.farmacoquimicavalencia.es

Nom du Groupe

Synthèse et Isolement de Molécules Bioactives (SIMB)

Sujets de Recherche

a) Synthèse d'Isoquinoléines et d' Indenopyridines dopaminergiques

b) Acétogénines antitumorales et insecticides naturels

c) Recherche industriel: Synthèse et isolement de nouvelles molécules bioactives

Composition du Laboratoire

*** Professeurs-Chercheurs:**

- Diego CORTES: Catedrático. dcortes@uv.es

- M^a Dolores IVORRA: Catedrática. dolores.ivorra@uv.es

*** Chercheurs Postdoctorales:**

- Nuria CABEDO: nuria.cabedo@uv.es [Universidad Politécnica de Valencia]

- Almudena BERMEJO: bermejoa@uv.es [Centro de Citricultura y Producción Vegetal, IVIA, Moncada, Valencia]

*** Étudiants du Doctorat (Troisième Cycle):**

- Paloma MARÍN: pamavi2@alumni.uv.es

- Laura MORENO: laumogal@alumni.uv.es

- Javier PÁRRAGA: japavi@alumni.uv.es

- Abraham GALÁN: agamo3@alumni.uv.es

*** Aide technique**

- Ángel SERRANO: angel.serrano@uv.es

Projets de Recherche Financés par l'Etat et par l'Industrie

2011-2014

Estudio de los mecanismos moleculares y celulares en la disfunción endotelial asociada a enfermedades con inflamación sistémica que podrían inducir desórdenes cardiovasculares

Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF2011-23777)

Investigador Principal: **Prof. M^a Jesús Sanz,**

Responsables Lab. Farmacoquímica: **Prof. Diego Cortes y Prof. M^a Dolores Ivorra**

2011-2013

Síntesis de moléculas bioactivas

Valentia Biopharma – Valencia

Investigador Principal: **Prof. Diego Cortes**

Responsable de la Empresa: **M^a Carmen Álvarez**

1997-2012

Semisíntesis de Estiril-Lactonas Antitumorales

Laboratorios Servier (Francia)

Investigador Principal: **Prof. Diego Cortes**

Brevet

I. García, A. López, M. C. Álvarez, J. R. Tormo, M. Pérez y D. Cortes

Isoquinoline derivatives for use as Medicaments

N. de solicitud: EP12197087.5 Fecha de prioridad: 13 Diciembre 2012

Entidad titular: Universitat de Valencia y Valentia Biopharma

Países a los que se ha extendido: España

Empresa/s que la están explotando: Valentia Biopharma

Publications

- * Cabedo, N., Moreno, L., López, S., Marín, P., Párraga, J. y Cortes, D.
Las Annonáceas: Fuente de inspiración para la obtención de nuevos medicamentos, en, *Anonáceas, Plantas antiguas, estudios recientes*. González-Esquinca, A. R., Luna-Cazáres, L. M., Gutiérrez-Jiménez, J., Schlie-Guzmán, M. A. y Vidal-López, D. G. Eds., Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, México, 2011 ISBN: 978-607-7510-91-8
- * Rejón-Orantes, J. C., González-Esquinca, A. R., Pérez de la Mora, M., Roldan, G. y Cortes D.
Annomontine, an alkaloid isolated from Annona purpurea has anxiolytic-like effects in the elevated plus-maze
Planta Medica 2011 77, 322-327.
- * Andujar, S., Suvire, F., Berenguer, I., Cabedo, N., Marín, P., Moreno, L., Ivorra, M. D., Cortes, D. y Enriz, R. D.
Tetrahydroisoquinolines acting as dopaminergic ligands. A molecular modeling study using MD simulations and QM calculations
Journal of Molecular Modeling 2012, 18, 419-431.

- * Andujar, S. A., Tosso, R. D., Suvire, F. D., Angelina, E., Peruchena, N., Cabedo, N., Cortes, D. y Enriz, R. D.
Searching the “Biologically Relevant” Conformation of Dopamine: A Computational Approach
Journal of Chemical Information and Modeling **2012**, 52, 99–112.
- * Moreno, L., Párraga, J., Galán, A., Cabedo, N., Primo, J. y Cortes, D.
Synthesis of new antimicrobial pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-ones
Bioorganic & Medicinal Chemistry **2012**, 20, 6589-6597.
- * Sebastianes, F. L. S., Cabedo, N., El Aouad, N., Valente, A. M. M. P., Lacava, P. T., Azevedo, J. L., Pizzirani-Kleiner, A. A. y Cortes, D.
3-Hydroxypropinoic Acid as an Antibacterial Agent from Endophytic Fungi *Diaporthe phaseolorum*
Current Microbiology **2012**, 65, 622-632.
- * De Pedro, N., Cautain, B., Melguizo, A., Cortes, D., Vicente, F., Genilloud, O., Tormo, J. R. y Peláez, F.
Analysis of cytotoxic activity at short incubation times reveals profound differences among Annonaceus acetogenins, inhibitors of mitochondrial Complex I
Journal of Bioenergetics and Biomembranes **2013**, 45, 145-152.

Conférences

- Juin 2011 * *Antitumorales de Origen Natural. Ansiolíticos y Antidepresivos encontrados en la Naturaleza*
- Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.
1 de Junio de 2011
- Juin 2011 * *Las Annonáceas, los frutos que proporcionan moléculas activas*
- Simposio: Biodiversidad del Caribe Colombiano. Universidad del Norte
Barranquilla, Colombia, 2,3 Junio 2011.
- Oct 2011 * *Antitumorales de Origen Natural: terrestres y marinos*
- IV Escuela de verano de la RETICS “Red de Investigación de Reacciones Adversas a Alergenos y Fármacos”. Valencia, Octubre 2011.

DEA

* **Javier PÁRRAGA**

“*Síntesis de protoberberinas dopaminérgicas*”

- Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Julio 2012.

* **Abraham GALÁN**

“*Síntesis de Isoquinoleínas 1-sustituidas antimicrobianas*”

- Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Julio 2012.

Collaborations

* *Departamento de Química, Universidad Nacional de San Luis (Argentina)*

- Dr. Daniel ENRIZ y Dr. Fernando SUVIRE
- Modélisation moléculaire

* *IRCOF, U. de Rouen y Laboratoire de Pharmacognosie, U. Paris-XI (Francia)*

- Dr. Xavier FRNACK y Dr. Bruno FIGADÈRE
- Synthèse de molécules bioactives

* *Laboratorio de Fisiología y Química Vegetal, Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez (México)*

- Dra. Alma Rosa GONZÁLEZ-ESQUINCA
- Isolément de molécules bioactives

* *Departamento de Q. Orgánica, Universidad Nacional de Tucumán (Argentina)*

- Dra. Adriana NESKE y Dra. Alicia BARDON
- Isolément de molécules bioactives

* *CERMN, Université de Caen (Francia)*

- Dr. Sylvain RAULT y Dra. Valérie COLLOT
- Synthèse de molécules bioactives

* *Departamento de Química, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia)*

- Dr. Jairo SAEZ y Dr. Gabriel J. ARANGO
- Isolément et synthèse de molécules bioactives