

Gele narcissen tegen kanker

ONCOLOGIE Voor de allereerste keer heeft een internationale groep onder de leiding van professor Denis Lafontaine (ULB) een moleculaire verklaring gevonden voor de antitumorale activiteit van gele narcis. Gele narcis wordt al eeuwenlang gebruikt in de volksgeneeskunde. Het is een eerste stap naar een kankermedicijn op basis van hemanthamine, een natuurlijk alkaloid in gele narcis.

Dit is een van de onderzoeken die worden uitgevoerd om het therapeutische potentieel van stoffen van planten te evalueren. Ongeveer 60% van de geneesmiddelen die de farmaceutische industrie onderzoekt, is van natuurlijke oorsprong.

De wetenschappers hebben een extract van de bloembol van gele narcis (Amaryllidaceae Narcissus) onderzocht, meer bepaald hemanthamine, een natuurlijk alkaloid, dat net zoals morfine (krachtige pijnstiller), kinine (antimalariamiddel) en efedrine (antiastmaticum) bij de mens zou kunnen worden gebruikt.

“We hebben aangetoond dat hemanthamine kankerremmende eigenschappen heeft, die toe te schrijven zijn aan een dubbel werkingsmechanisme”, vat prof. Denis Lafontaine, een van de auteurs, samen. Prof. Lafontaine is hoofd van het Laboratoire de Biologie Moléculaire de l'ARN (faculteit wetenschappen en ULB-Cancer Research Center).

Het ribosoom afsluiten

De vorsers hebben eerst aangetoond dat hemanthamine zich bindt aan ribosomen. Ribosomen zijn nanomachines die de eiwitten in de cellen fabriceren en dus essentieel zijn voor de overleving van de cellen. Daarna hebben ze aangetoond dat hemanthamine de functie van de ribosomen remt.

“Hemanthamine bindt zich op een welbepaalde plaats aan het ribosoom en belemmert zo de fabricatie van eiwitten”, zegt Denis Lafontaine. “Daardoor gaan de kankercellen trager groeien.”

“Alle cellen bevatten ribosomen, ook kankercellen”, preciseert hij. “Kankercellen vermenigvuldigen zich uiteraard veel sneller dan gezonde cellen. Om hun ongebreidelde groei te verzekeren, moeten ze meer eiwitten synthetiseren. Ze zijn dan ook bijzonder gevoelig voor behandelingen die de produc-

tie en de werking van de ribosomen remmen.”

Actie op twee niveaus

Prof. Lafontaine en zijn medewerkers hebben nog een andere, al even opmerkelijke vaststelling gedaan.

“We kennen al lang stoffen die de werking van de ribosomen remmen. Denk maar aan antibiotica die gericht zijn tegen de

veroorzaakt, waardoor een weg van antitumorale surveillance wordt geactiveerd, die de kankercellen zal uitroeien.”

Antitumoraal proces

“Als je de vorming van ribosomen verhindert, vindt de cel dat helemaal niet leuk. In reactie daarop zal de cel nucleolaire stress activeren”, vervolgt Denis Lafontaine. “Op dat ogenblik worden de bestanddelen van het ribosoom niet geassembleerd tot nanomachines, maar hopen ze zich in vrije vorm op in de cel. En sommige gaan

Ongeveer 60% van de geneesmiddelen die de farmaceutische industrie onderzoekt, is van natuurlijke oorsprong

nen ze worden geëlimineerd. Hemanthamine zorgt ervoor dat HDM2 zijn vlagje niet meer op p53 kan zetten en stabiliseert zo de hoeveelheid p53. Dat zet een programma van celdood in gang en leidt dus tot onderdrukking van de kankercellen.”

Nieuw medicijn?

Deze ontdekking is een eerste stap naar een nieuwe behandeling. Dankzij in-vitrotests weten we nu hoe een van de bestanddelen van de gele narcis werkt bij het bestrijden van kanker. Nu moet dat nog worden aangetoond bij de mens.

De vorsers gaan nu in het laboratorium van het Biopark van Gosselies (*) de basismolecule chemisch kopiëren en de structuur ervan licht veranderen zodat de molecule nog beter gaat inwerken op de kankercellen en de normale cellen spaart.

In samenwerking met Véronique Mathieu (Faculteit farmacie van de ULB) wil de groep van Denis Lafontaine in een nabije toe-



De onderzoeksgroep wil in een nabije toekomst ook het effect van drie andere alkaloiden van de gele narcis op de vorming en de werking van ribosomen testen.

ribosomen van bacteriën en die ribosomen uitschakelen. Maar wat veel minder goed bekend was, is dat hemanthamine ook de biogenese van de ribosomen blokkeert, zoals onze studie heeft aangetoond. Hemanthamine blokkeert dus de vorming van die nanomachines in de nucleolus, een compartiment van de celkern. Het gebeurt maar zelden dat je stoffen vindt die op die twee niveaus inwerken.”

“En als kers op de taart tot slot: wij hebben aangetoond dat remming van de vorming van de ribosomen nucleolaire stress

dan het eiwit HDM2 opnemen. HDM2 regelt p53, een eiwit dat de transcriptie van een hele rist genen activeert, wat leidt tot het afsterven van de cel.”

“Normale cellen bevatten een zeer kleine hoeveelheid p53. Dat wordt geëlimineerd door HDM2, dat ubiquitine op p53 zet, als het ware als een vlagje, waardoor p53 wordt afgebroken. Een normale cel stelt het dan goed. Voor een normale cel is p53 immers niet heel belangrijk.”

“Omgekeerd is het goed dat kankercellen veel p53 bevatten, want daardoor kun-

komt ook het effect van drie andere alkaloiden van de gele narcis op de vorming en de werking van ribosomen testen. Ze hopen zo het hele gamma van chemische diversiteit van die moleculen te omvatten. Het is hun bedoeling om snel het bestanddeel te identificeren dat zich het best zou kunnen lenen voor de ontwikkeling van een nieuw kankermedicijn.

Luc Ruidant

>> Structure, 6 maart 2018, DOI: 10.1016/j.str.2018.01.009

>> (*) <http://www.lafontainelab.com/>