

## DES JONQUILLES AUX DERNIERS LILAS

En médecine traditionnelle, la jonquille est utilisée depuis des siècles pour combattre le cancer. Un consortium international de chercheurs dirigé par le professeur Denis Lafontaine a mis en évidence l'important potentiel antitumoral d'un des alcaloïdes présents dans cette fleur chatoyante: l'hémanthamine.

Les nucléoles et les ribosomes commencent à susciter un intérêt grandissant comme cibles thérapeutiques en oncologie. Les premiers sont des organelles de la cellule qui s'acquittent précisément de la production des seconds, les ribosomes, nanomachines éminemment complexes qui synthétisent les protéines au cœur des cellules vivantes. Il est établi depuis des décennies que l'aspect des nucléoles constitue un indicateur de bonne santé d'une cellule. Ainsi, leur taille et leur morphologie s'altèrent dans la maladie et leur nombre par cellule s'accroît.

Étant donné l'importance vitale des protéines pour la survie cellulaire, on ne s'étonnera pas que les ribosomes qui les synthétisent (et par ricochet, les nucléoles, «chaînes d'assemblage» des ribosomes), polarisent de plus en plus l'attention des chercheurs en oncologie dans une perspective thérapeutique. D'autant que pour assurer leur prolifération anarchique, les cellules cancéreuses doivent synthétiser un nombre de protéines nettement plus élevé que les cellules saines. Et que pour répondre à cette demande, elles sont le théâtre d'une production accrue de ribosomes. Celle-ci nécessite à son tour une adaptation des nucléoles, lesquels, dans le chaos ambiant, connaissent alors, nous l'avons évoqué, un accroissement en nombre et en volume, et tendent à devenir irréguliers.

Des molécules ciblant la fabrication des ribosomes font d'ores et déjà l'objet d'essais cliniques. Il en va de même de molécules portant, cette fois, sur la fonction du ribosome, c'est-à-dire la synthèse des protéines.

### UN ALCALOÏDE PROMETTEUR

Mais peut-être y a-t-il mieux encore ? En effet, un consortium international de chercheurs conduit par le professeur Denis Lafontaine, directeur de recherches F.R.S.-FNRS et responsable, à l'ULB, du Service de biologie moléculaire de l'ARN, semble avoir mis le doigt sur un composé capable d'exercer une action tant sur la fabrication des ribosomes que sur leur fonction. Qui plus est, il stabiliserait la protéine p53, bien connue comme suppressive de tumeur. Comme relaté dans la revue *Structure* en mars 2018 (4), cette molécule aux propriétés prometteuses est un alcaloïde naturel issu du bulbe de la jonquille (*Amaryllidaceae Narcissus*): l'hémanthamine.

En médecine traditionnelle, la jonquille est utilisée depuis l'Antiquité pour ses propriétés antitumorales.

Les travaux du consortium de chercheurs placé sous la responsabilité de Denis Lafontaine ont fourni une explication moléculaire à l'action thérapeutique de cette fleur familière. «*De façon imagée, on peut dire qu'il y a, dans le ribosome, une petite cavité très importante pour son fonctionnement, puisque c'est là que les briques constituant les protéines, les acides aminés, sont attachées les unes aux autres. Or, à l'instar d'une cale en bois placée sous une porte pour qu'elle ne puisse se refermer, l'hémanthamine se loge dans cette cavité et la bouche, à telle enseigne que rien ne peut plus y pénétrer et que, par là même, la synthèse protéique est rendue impossible*», explique le responsable du Service de Biologie Moléculaire de l'ARN.

Dans de telles conditions, les ribosomes se trouvent donc dans l'impossibilité d'encore fabriquer des protéines, ce qui aboutit à la mort cellulaire. Potentiellement, le problème est qu'ils sont présents dans toutes les cellules vivantes, dont évidemment les cellules saines. Toutefois, le consortium de chercheurs a pu démontrer que les cellules tumorales se révèlent beaucoup plus sensibles à l'hémanthamine que ne le sont les cellules non cancéreuses.

### STRESS NUCLÉOLAIRE

Non content d'inhiber la synthèse protéique dans les ribosomes déjà formés, l'alcaloïde empêche la biogenèse de ceux-ci, c'est-à-dire leur assemblage au sein des nucléoles. En résultat de surcroît une conséquence inattendue qui, selon l'expression du professeur Lafontaine, est la cerise sur le gâteau. L'impossibilité pour la cellule de fabriquer des ribosomes engendre chez elle un stress nucléolaire, qui aboutit à l'activation d'une voie de surveillance antitumorale menant à la stabilisation et donc à l'accroissement de la concentration de la protéine p53, suppressive de tumeur, et, partant, à la mort de la cellule malade.

L'intérêt d'approfondir les recherches sur le potentiel de l'hémanthamine pour la clinique humaine saute aux yeux. Contrairement aux molécules testées actuellement pour leur action sur le ribosome, qui agissent uniquement soit sur sa fonction, soit sur sa biogenèse, l'alcaloïde issu du bulbe de la jonquille possède un triple effet: inhibition de la fonction du ribosome, inhibition de sa biogenèse, activation du stress nucléolaire avec stabilisation de p53. Denis Lafontaine et ses collaborateurs espèrent donc obtenir les subsides nécessaires pour aller de l'avant, c'est-à-dire, à moyen terme, évaluer d'autres alcaloïdes proches de l'hémanthamine, produire une molécule améliorée par hémisynthèse, pratiquer des tests chez l'animal...

 [www.lafontainelab.com](http://www.lafontainelab.com)

(4) Simone Pellegrino et al., *Structure* (2018)26, 416-425