

# Les jonquilles font fleurir l'espoir contre le

**ONCOLOGIE** Pour la première fois, une équipe internationale menée par le Pr Denis Lafontaine fournit une explication moléculaire de l'activité antitumorale des jonquilles que l'on utilise depuis des siècles en médecine populaire. C'est un premier pas dans la direction d'une thérapie anticancer à partir de l'hémanthamine, un alcaloïde naturel extrait de cette jolie fleur.

Cette étude s'inscrit dans la ligne de recherches sur la capacité thérapeutique de molécules extraites de plantes, sachant qu'à peu près 60 % des molécules à l'étude dans l'industrie pharmaceutique ont à la base une origine naturelle.

Les scientifiques se sont intéressés à un extrait du bulbe de la jonquille (*Amaryllidaceae Narcissus*). Il s'agit de l'hémanthamine, un alcaloïde naturel qui, à l'instar de la morphine (puissant analgésique), la quinine (antipaludique) ou de l'éphédrine (antiasthmatique), pourrait être utilisé en santé humaine. « Nous avons montré que l'hémanthamine a des propriétés anticancéreuses et que ces propriétés sont liées à un double mécanisme d'action », résume un des auteurs, le Pr Denis Lafontaine, responsable du Laboratoire de Biologie Moléculaire de l'ARN (Faculté des Sciences et ULB-Cancer Research Center).

## Une cale de porte

Les chercheurs ont tout d'abord établi que l'hémanthamine se lie sur les ribosomes, des nanomachines responsables de la fabrication des protéines dans nos cellules et qui sont donc essentielles à la survie des cellules. Puis, ils ont mis en évidence le fait que l'alcaloïde naturel inhibe la fonction des ribosomes. « L'hémanthamine vient s'insérer dans un endroit bien précis du ribosome et agit un peu comme une cale de porte pour empêcher de fabriquer les protéines », constate Denis Lafontaine. « Et cela a pour effet de ralentir la croissance des cellules cancéreuses. »

« Il faut savoir que des ribosomes, il y en a dans toutes les cellules, qu'elles soient saines ou cancéreuses », précise-t-il. « Mais évidemment les cellules cancéreuses se multiplient beaucoup plus vite et pour assurer leur croissance incontrôlée, elles ont besoin d'une synthèse accrue des protéines. Du coup, elles sont particulière-



L'hémanthamine provenant des jonquilles vient s'insérer dans un endroit bien précis du ribosome et a pour effet de ralentir la croissance des cellules cancéreuses.

ment sensibles aux traitements qui inhibent la production et la fonction des ribosomes. »

## Une action à deux niveaux

Le Pr Lafontaine et ses associés ont fait une autre observation tout aussi remarquable. « Des molécules qui inhibent la fonction du ribosome, on en connaît depuis longtemps et le meilleur exemple, ce sont les antibiotiques capables de cibler et d'inactiver les ribosomes des bactéries. Mais ce qui n'était guère connu, et c'est là l'autre nouveauté de notre travail, c'est que l'hémanthamine va également bloquer la biogenèse des ribosomes, c'est-à-dire la

fabrication même de ces nanomachines dans le nucléole, un sous-compartiment du noyau des cellules. Il est rare d'identifier des molécules qui agissent à ces deux niveaux-là. »

« Enfin, et c'est en quelque sorte la cerise sur le gâteau, nous avons montré que le fait d'inhiber la biogenèse du ribosome induit un stress nucléolaire qui déclenche l'activation d'une voie de surveillance antitumorale conduisant à l'élimination des cellules cancéreuses. »

## Un processus antitumoral

« Quand on empêche la cellule de fabriquer des ribosomes, cela ne lui plaît pas

# Découverte d'un nouvel organe ?

En utilisant une nouvelle façon de visualiser notre anatomie, des scientifiques américains ont révélé la présence d'une structure interstitielle, jusqu'ici inconnue. Elle pourrait être considérée comme notre 80<sup>e</sup> organe, le plus grand du corps humain, et sa découverte pourrait permettre des avancées spectaculaires en matière de lutte contre le cancer.

La recherche scientifique ne cesse de nous étonner. Il y a un peu plus d'un an, des chercheurs irlandais annonçaient avoir découvert le 79<sup>e</sup> organe du corps humain : le mésentère, une cloison qui relie l'intestin à la paroi abdominale. Désormais, il est question d'un

80<sup>e</sup> organe, l'« interstitium ». Ce nouvel organe, potentiellement le plus grand du corps humain, pourrait en fait se révéler comme la pièce manquante de notre vaste puzzle anatomique. Il a pu être découvert grâce à une technique d'imagerie histologique *in vivo*, l'endomicroscopie confocale à base

d'une sonde laser qui permet d'observer en temps réel ce qui se passe à l'intérieur même des tissus.

## Grâce à l'endomicroscopie confocale

Pour réaliser ce travail, l'équipe a recueilli des échantillons de tissus des voies biliaires au cours de chirurgies du cancer qui visaient à ôter le pancréas et le cholédoque. La nouvelle technique a été utilisée tant que les tissus étaient toujours irrigués, quelques minutes avant de bloquer le flux sanguin. Ainsi, les scientifiques ont pu voir un réseau de voies interstitielles qui n'avait jusque-là aucun corrélat anatomique.

Jusqu'ici, l'organe découvert était resté invisible car, avec la méthode traditionnelle, les lames d'étude employées détruisaient sa structure. L'usage de l'endomicroscopie confocale a permis de résoudre ce problème.

Appelé pour le moment « interstitium », en raison de sa structure interstitielle, cet organe serait une couche de tissus située dans plusieurs régions du corps humain, notamment sous la peau, autour des poumons, du système digestif et des voies urinaires, entre les muscles et sur une grande partie du système circulatoire. Jusqu'alors elle était considérée comme « compacte » mais les chercheurs ont réalisé que sa structure est plus complexe et interconnectée de micro-compartiments soutenus par un réseau de protéines fortes et flexibles et contenant la lymphe, un liquide biologique blan-

# cancer

du tout et sa réponse c'est donc d'activer un stress nucléolaire», poursuit Denis Lafontaine. « À ce moment-là, les composants du ribosome ne s'associent pas pour former la nanomachine, comme le font les briques constitutives d'un mur, mais ils vont s'accumuler de façon libre dans la cellule. Et certains d'entre eux vont alors capturer la protéine HDM2, qui est le régulateur essentiel d'une autre protéine, p53, un facteur qui active la transcription de toute une cascade de gènes, menant à la mort de la cellule. »

Dans une cellule normale, il y a un minimum de p53. Elle est éliminée par HDM2 laquelle vient placer une sorte de petit drapeau, une ubiquitine, sur p53, ce qui entraîne la dégradation de cette dernière. Du coup, la cellule normale se porte bien. Pour elle, p53 n'est en effet pas d'un très grand intérêt.

« Par contre, il est très profitable d'avoir beaucoup de p53 dans les cellules cancéreuses car cela permet de les éliminer. Or, en empêchant HDM2 d'aller poser son petit drapeau, l'hémanthamine permet de stabiliser le niveau de p53, ce qui enclenche un programme de mort cellulaire et conduit par conséquent à la suppression des cellules cancéreuses. »

## La Une de Structure

Cette découverte, c'est un premier pas vers un traitement futur. Grâce aux

tests menés *in vitro*, on sait à présent comment un des composants de la jonquille agit pour lutter le cancer. Reste à démontrer cela sur l'Homme.

Désormais, les chercheurs vont s'atteler, dans le laboratoire du Biopark de Gosselies (\*), à copier chimiquement la molécule de base afin d'en changer légèrement la structure et de la rendre encore plus efficace sur les cellules cancéreuses, tout en épargnant les cellules normales.

En collaboration avec Véronique Mathieu (Faculté de Pharmacie de l'ULB), l'équipe de Denis Lafontaine, souhaite aussi tester, dans un avenir proche, l'effet sur la biogenèse et la fonction du ribosome de trois autres alcaloïdes de la jonquille, afin de couvrir la gamme de diversité chimique de ces molécules. Leur but est d'identifier rapidement le composé le plus prometteur pour de nouveaux traitements contre le cancer.

En attendant, le Pr Lafontaine savoure le fait que son étude fasse la Une de *Structure* et qu'un dessin de sa fille vietnamienne illustre la couverture de la revue scientifique.

Luc Ruidant

>> Source : *Structure*, 6 mars 2018, DOI : 10.1016/j.str.2018.01.009

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

châtre circulant dans l'ensemble du corps. Cette complexité permet de classer l'« interstitium » dans la catégorie des organes à part entière.

## Rôle d'amortisseur protecteur

Selon les auteurs de l'étude, la fonction principale de cet organe consisterait à protéger les tissus qu'il recouvre contre les dommages. Ses compartiments agissent comme des amortisseurs empêchant les tissus de se déchirer lorsque les organes, les muscles et les vaisseaux pressent, pompent et pulsent. Mais en fournissant une voie pour que le liquide se déplace dans le corps, il pourrait également faciliter la propagation dans l'organisme des cellules tumorales invasives, en particulier dans les ganglions lymphatiques, et donc être impliqué dans le processus de métastase de certains cancers.

La découverte pourrait donc non seulement améliorer la compréhension du fonctionnement des organes et tissus du corps humain mais aussi permettre de développer de nouveaux tests de détection du cancer. « Elle pourrait conduire à des avancées spectaculaires en médecine, comme la possibilité d'échantillonner directement du liquide interstitiel et en faire un puissant outil de diagnostic », confirme le Pr Neil Theise.

Ceci dit, le nouvel organe doit encore être validé comme tel par la communauté scientifique, ce qui implique qu'un consensus se développe autour de l'idée à mesure que d'autres chercheurs l'étudient.

L.R.

>> Référence : *Scientific Reports*, 27 mars 2018, doi : 10.1038/s41598-018-23062-6. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-23062-6>



## Le journal du Médecin vous a concocté des vacances sportives (où les conjoints sont également les bienvenus !)

Au cours de la **41<sup>e</sup> semaine** de cette année 2018 (et plus précisément du **mercredi 10 au dimanche 14 octobre 2018**), nous nous envolerons pour **Rota, en Andalousie**, avec un groupe de médecins sportifs... Pour les partenaires non-cyclistes, nous avons prévu un programme culturel.

Sevilla  
Rota • Jerez de la Frontera

**jm club**  
**Kortweg®**  
**Cycling Travel**  
[#cyclingwithasmile]

Attention, le nombre de places est limité !  
Plus d'info et inscriptions sur [www.lejournaldumedecin.com](http://www.lejournaldumedecin.com)  
Info: [desiree.de.poot@roularta.be](mailto:desiree.de.poot@roularta.be)  
ou 0475/45.70.10