

# Salvestrolen

## tegen kanker?

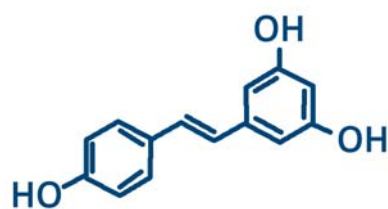
### Achtergronden en werkingsmechanisme

*Wat is er mooier dan stoffen die werken tegen kanker, geen nare bijwerkingen hebben én die gevonden worden in heerlijke natuurproducten, zoals groente en fruit? In dit artikel leest u de eerste stappen op mogelijk een weg die belangrijke aspecten van het kankervraagstuk kan oplossen.*

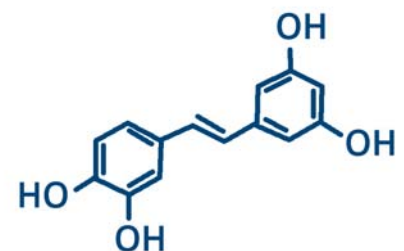
De toepassing van de klassieke cytostatica is beperkt vanwege hun hoge toxiciteit voor de gezonde cellen van de kankerpatiënt. Deze toxiciteit manifesteert zich bijvoorbeeld ook bij het verplegend personeel dat – ondanks de nodige voorzorgsmaatregelen – zich eraan blootstelt, waardoor onder hen een verhoogde kans bestaat op het krijgen van kanker.

Toch berust de werking van deze middelen op deze toxiciteit. Immers, ook de tumorcellen bezwijken onder de giftigheid van cyclofosfamide, doxorubicine en chloorambucil om er een paar te noemen.

Niets zou mooier zijn dan een middel te hebben dat selectief de tumorcel te gronde richt en de gezonde cellen ongemoeid laat.



Resveratrol



Piceatannol

## Samenkomst van twee Britse hoogleraren

De vraag rijst of de natuur in de loop van de evolutie niet gezorgd heeft voor dergelijke stoffen. Of nog beter gezegd: zijn er stoffen die voorkómen dat tumorcellen in het lichaam tot expressie komen, zich kunnen vermenigvuldigen en zo iemand tot kankerpatiënt maken? De fundamentele vraag kan gesteld worden of in de natuur stoffen bestaan die – telkens als een gezonde cel tot kankercel verwordt – de verdere groei van deze kankercel kunnen tegengaan?

Antwoord op deze vraag bleek pas mogelijk na de samenkomst van twee Britse hoogleraren een aantal jaren geleden.

## CYP's in de lever

Al in de jaren zeventig was Dan Burke gefascineerd door de enzymen van het type cytochroom P-450, kortweg de CYP's. Zijn gehele professionele leven heeft hij gewijd aan deze CYP's die vooral in de lever voorkomen. Daar zijn ze vooral betrokken bij de metabolisering van gifstoffen. Medicijnen worden als gifstoffen gezien en het lichaam wil ze zo gauw mogelijk kwijt zien te raken door ze in de lever te metaboliseren tot bijvoorbeeld wateroplosbare stoffen, zodat ze via de nier met de urine het lichaam kunnen verlaten. De CYP's vervullen hierin een sleutelrol. Burke heeft in de loop van de jaren zijn sporen verdiend bij de ontrafeling van de raadsels rond deze CYP's. Hiervoor heeft hij veel wetenschappelijke erkenning gekregen.

## CYP1B1 in de tumorcel

Begin jaren negentig nam zijn weten-

schappelijke werk een opmerkelijke wending. Hij vond in tumorcellen een CYP. Het bleek dat dit enzym specifiek en alleen in tumorcellen voorkwam. Hij noemde dit cytochroom CYP1B1. Verder wetenschappelijk speurwerk leverde op dat tumoren in alle mogelijke organen dit CYP1B1 herbergden: in de hersenen, de darm, de maag, de lever, de longen, de borsten en ook in leukemische cellen en gemetastaseerde tumoren.

Hoe hij en zijn onderzoeksteam ook zochten: er bleken geen CYP1B1's te vinden in gezonde cellen.<sup>1</sup> Deze bevinding is bevestigd door andere onderzoeksgroepen in de Verenigde Staten en in Japan.<sup>2,3</sup>

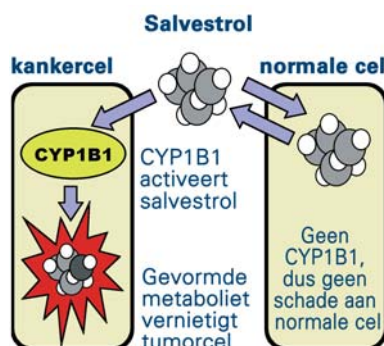
## Burke ontmoet Potter

De expertise van dr. Burke hield hier op. In Leicester aan de de Montfort University werkte dr. Gerry Potter. Zijn specialiteit was het ontwerpen van geneesmiddelen door op basis van structuurformules van moleculen chemische reacties te postuleren die moeten leiden tot middelen met een effectieve werking tegen bepaalde ziekten. Zijn research was gericht op antikankermiddelen. Potter zocht in de richting van moleculen die pasten op CYP-enzymen in de lever.

Burke stelde zich met hem in verbinding en dit leidde tot een intensieve samenwerking, maar nu gericht op het tumorselectieve enzym CYP1B1. Potter en zijn researchteam construeerden een synthetische stof, het 3,4-methyleendioxy-3',4',5'-trimethoxy chalcon, die de codenaam DMU-135 meekreeg.<sup>4</sup> DMU-135 paste op het CYP1B1-enzym en als product ontstond een krachtige tyrosinekinaseremmer. Van tyrosinekinaseremmers is bekend dat ze de tumorcel te gronde richten.

## Natuurlijke stoffen passen op CYP1B1

DMU-135 is gepatenteerd en is nu in ontwikkeling als antikankermiddel. Het duurt evenwel nog vele jaren voordat het middel kan worden gegeven aan kankerpatiënten. Eerst zal het de gangbare procedure van geneesmiddelenonderzoek moeten doorlopen. Op een gegeven moment realiseerde dr. Potter zich dat zich in de natuur mogelijk ook stoffen bevinden die voldoen aan de grondstructuur die past op het CYP1B1-enzym. Op basis van deze zogeheten stilbeenstructuur zouden plantaardige producten wel eens een antikankerwerking kunnen hebben (zie ook het artikel 'Salvestrolen. De "vitamines" van de 21e eeuw?'). De zoektocht duurde niet lang. Hij stuitte op het piceatannol dat inderdaad zo'n stilbeen-grondstructuur heeft (zie figuur).



Van piceatannol is al langer bekend dat het over antileukemische eigenschappen beschikt.<sup>5</sup> Daarvoor was vastgesteld dat het een tyrosinekinaseremmende activiteit heeft.<sup>6</sup> Ook bleek het andere tyrosinekinases te kunnen remmen die vooral in tumorcellen voorkomen.<sup>7</sup> Door deze eigenschappen van piceatannol vindt apoptose plaats van de tumorcel. Omdat het gevormd wordt met behulp van het CYP1B1-enzym en dit enzym alleen voorkomt in tumorcellen, blijven

gezonde lichaamscellen bespaard voor de apoptotische werking. Overbodig te zeggen dat de stoffen waaruit het piceatannol wordt gevormd een doorbraak kunnen betekenen in de kankerresearch.

## In tumorcel: piceatannol uit resveratrol

Zo'n stof bleek het resveratrol te zijn.<sup>8</sup> Van resveratrol was ook al langer bekend dat het een antikankereffect heeft.<sup>9</sup> Het wordt als voedingssupplement gebruikt en is vooral te vinden in het schilletje van blauwe druiven. Het bleek dat slechts één OH-groep het verschil uitmaakt tussen het stilbeen resveratrol en het stilbeen piceatannol. Het CYP1B1 zet het resveratrol om in het tumordodende piceatannol.

In 2002 publiceerden de onderzoekers hun bevindingen.<sup>8</sup> De ontdekking bleek ook The Lancet niet te zijn ontgaan.<sup>10</sup> Er werd gewag gemaakt van de ontdekking van een mogelijk mechanisme waardoorde wijn beschermt tegen kanker.

## Van resveratrol naar de salvestrolen

Met de vaststelling van de stilbeen- grondstructuur en het bewijs dat resveratrol door het CYP1B1 wordt omgezet in het piceatannol, was de jacht op andere in de natuur voorkomende moleculen met een stilbeenstructuur geopend. Al gauw werden tal van andere stoffen gevonden die gelijkenis vertonen met resveratrol. Deze bleken vooral te horen tot de stoffen die gerekend worden tot de antioxidanten, fyto-oestrogenen en/of de flavonoiden. Door te testen of deze stoffen kunnen worden omgezet door

het CYP1B1 en te kijken of er apoptotische stoffen worden gevormd, zijn reeksen van stoffen gevonden met een antikankereffect. Deze stoffen blijken vooral te vinden in groente, fruit en bepaalde geneeskrachtige kruiden. Dr. Potter noemt ze salvestrolen. Een overzicht hiervan is te vinden in het artikel 'Salvestrolen. De "vitamines" van de 21e eeuw?'. De eigenschappen van biologische beschikbaarheid blijken voor resveratrol ongunstig te zijn.<sup>11</sup> Maar andere salvestrolen zijn des te krachtiger. Ze kunnen onderscheiden worden op basis van verschillende eigenschappen, zoals biologische beschikbaarheid, hydrofiele of hydrofobe eigenschappen en tumordodende effectiviteit. De onderzoekers zijn nu druk bezig om de meest effectieve salvestrolen te isoleren. In Engeland zijn sinds kort hiervan voedingssupplementen op de markt. Op [www.salvestrolscience.com](http://www.salvestrolscience.com) is hierover informatie te vinden.



- Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC, McKay JA, Greenlee WF, Burke MD, Melvin WT. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res* 1997; 57(14):3026-31.
- Gribben JG, Ryan DP, Boyajian R, Urban RG, Hedley ML, Beach K, Nealon P, Matulonis U, Campos S, Gilligan TD, Richardson PG, Marshall B, Neuberg D, Nadler LM. Unexpected association between induction of immunity to the universal tumor antigen CYP1B1 and response to next therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(12):4430-6.
- Tokizane T, Shiina H, Igawa M, Enokida H, Urakami S, Kawakami T, Ogishima T, Okino ST, Li LC, Tanaka Y, Nonomura N, Okuyama A, Dahiya R. Cytochrome P450 1B1 is overexpressed and regulated by hypomethylation in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(16):5793-801.
- Sale S, Tunstall RG, Ruparella KC, Butler PC, Potter GA, Steward WP, Gescher AJ. Effects of the potential chemopreventive agent DMU-135 on adenoma development in the ApcMin+ mouse. *Invest New Drugs* 2006; 24(6):459-64.
- Ferrigni NR, McLaughlin JL, Powell RG, Smith CR Jr. Use of potato disc and brine shrimp bioassays to detect activity and isolate piceatannol as the antileukemic principle from the seeds of *Euphorbia lagascae*. *J Nat Prod* 1984; 47(2):347-52.
- Geahlen RL, McLaughlin JL. Piceatannol (3,4,3',5'-tetrahydroxytrans-stilbene) is a naturally occurring protein-tyrosine kinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165(1):241-5.
- Thakkar K, Geahlen RL, Cushman M. Synthesis and protein-tyrosine kinase inhibitory activity of polyhydroxylated stilbene analogues of piceatannol. *J Med Chem* 1993; 36(20):2950-5.
- Potter GA, Patterson LH, Wanogho E, Perry PJ, Butler PC, Ijaz T, Ruparella KC, Lamb JH, Farmer PB, Stanley LA, Burke MD. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br J Cancer* 2002; 86(5):774-8.
- Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon KH, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275(5297):218-20.
- Senior K. Molecular explanation for cancer-preventive properties of red wine. *Lancet Oncology* 2002; 3:200
- Gescher AJ, Steward WP. Relationship between mechanisms, bioavailability, and preclinical chemopreventive efficacy of resveratrol: a conundrum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(10):953-7.