

cata als pijnstillers en ontstekingsremmers [14].

De afgelopen jaren zijn er verschillende artikelen verschenen over de antibacteriële, antivirale en antiparasitaire werking van extracten van het pericarp van de zaden van *A. muricata* [15-19]. Er is voor ethanolische extracten *in vitro* antivirale activiteit gevonden tegen herpes simplex virus HSV-1. Waterige extracten remden de groei van bacteriesoorten die worden geassocieerd met voedselvergiftiging, zoals *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* en *Vibrio cholerae*. Apolaire extracten bezaten deze werking niet. Methanolische extracten en geïsoleerde acetogeninen zijn actief gebleken tegen darmparasieten in proef dieren. De acetogeninen annonacinon en corosolon werkten *in vitro* tegen *Leishmania*-soorten. Bij een beet van een zandvlieg worden *Leishmania*-soorten doorgegeven en ontstaat leishmaniasis dat gepaard gaat met huidinfecties. Het is een typische tropenziekte die na enige tijd kan leiden tot lever- en miltschade en anemie, soms met dodelijke afloop. Omdat de ziekte vooral voorkomt bij de arme bevolking van ontwikkelingslanden kan een lokaal voorkomende plant met werking tegen leishmaniasis van grote waarde zijn. Ten slotte is *in vitro* activiteit gevonden van waterige bladextracten van *A. muricata* tegen parasitaire wormen die bij vee voorkomen. Dit gegeven zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van een natuurlijk ontwormingsmiddel op basis van zuurzakblad.

Sinds het National Cancer Institute (NCI) in 1976 opdracht gaf tot een grootschalige screening van planten om nieuwe *lead*-verbindingen te vinden voor kankeronderzoek, is er een flink aantal artikelen verschenen over de isolatie en werking van cytotoxische verbindingen uit *A. muricata*. Het betreft vooral acetogeninen uit de bladeren van de plant [10,20-24]. Er is activiteit gevonden tegen *in vitro* gekweekte long-, borst-, prostaat-, alvleesklier-, lever- en dikke-darmkankercellen. In muizen is aangetoond dat bladextracten actief waren tegen alvleesklierkanker en dat zij een preventief effect hadden tegen huidtumoren. De acetogeninen vertoonden sterk wisselende activiteit tegen de verschillende kankercellijnen, waarbij sommige zelfs sterker werkzaam bleken te zijn dan het cytostaticum doxorubicine (adriamycine). Een tetrahydrofuraanring is waarschijnlijk een belangrijk structurelement voor de cytotoxische activiteit van de acetogeninen. Acetogeninen remmen het mitochondriële NADH: ubiquinon-oxidoreductase (complex I van de ademhalingsketen) en het cytoplasmatische NADH-oxidase. Beide enzymen zijn essentieel in de energiehuishouding van de cel. Remming van deze enzymen vermindert de cellulaire ATP-productie. De cellen gaan dood omdat ze geen energie meer kunnen genereren. Juist kankercellen hebben veel energie nodig voor hun snelle groei, waardoor de acetogeninen mogelijk gericht actief zijn tegen kankercellen dan tegen normale cellen. Daarnaast is gevonden dat acetogeninen werkzaam zijn tegen multi-drugresistente (MDR) kankercellen. Dit wordt in verband gebracht met de werking van acetogeninen op de cellulaire energiehuishouding. De intercellulaire MDR-pompen, die geneesmiddelen zoals cytostatica uit de cel verwijderen, verbruiken veel ATP [10]. Klinische studies, uitgevoerd met preparaten van *A. muricata*, zijn niet bekend.

VEILIGHEID EN TOXICITEIT

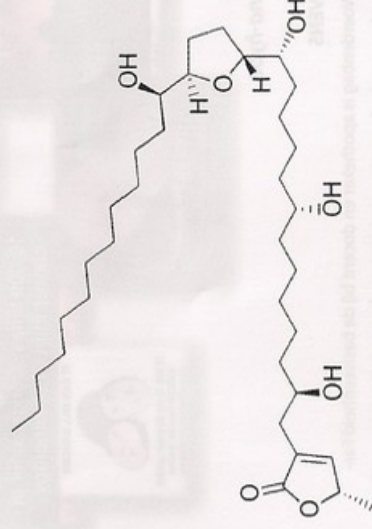
Zuurzak wordt al heel lang traditioneel gebruikt bij verschillende aandoeningen zonder dat er problemen zijn

gedocumenteerd. Vanuit dit oogpunt zou het een veilige medicinale plant zijn die breder kan worden toegepast als voedingssupplement of kruidengeneesmiddel. De gewenste werking, het vermogen kankercellen te doden, berust vooral bij de acetogeninen die in de bladeren, wortels, bast en zaden voorkomen. Echter, delen van de boom bevatten ook neurotoxische alkaloiden. In Frans West-Indië zijn atypische Parkinson-achtige symptomen in verband gebracht met chronische consumptie van zuurzakvruchten, infusies en decocties van *A. muricata*. Aangezien is dat bepaalde alkaloiden uit het wortelextract dopaminerge zenuwcellen *in vitro* aantasten. *In vivo* zou zich dit kunnen vertalen in neuronale disfunctie en deregulatie, waardoor ze een atypische vorm van de neurodegeneratieve ziekte van Parkinson kunnen veroorzaken. Maar ook aan acetogeninen uit de Annonaceae-familie worden neurotoxische eigenschappen toegeschreven [1,25-29]. Voor een alcoholisch extract van *A. muricata* is een stimulerende werking op de baarmoeder van ratten beschreven. Op basis hiervan zou het gebruik tijdens de zwangerschap moeten worden ontraden. Maar sowieso is het toepassen van celdodende stoffen tijdens de zwangerschap in principe gecontraïndiceerd. In dierstudies is gevonden dat extracten van *A. muricata* hypotensief, vaatverwijdend, en cardiopressief werken. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij toepassing van *A. muricata* bij mensen die antihypertensiva gebruiken.

In de literatuur [1] is gemeld dat *A. muricata* beter niet kan worden gebruikt in combinatie met voedingssupplementen als coenzym Q10 die de cellulaire ATP-spiegels verhogen maar dit is – voor zover wij kunnen nagaan – niet gebaseerd op resultaten van wetenschappelijk onderzoek. Vooralsnog is het niet bekend of er klinische interacties kunnen optreden tussen *A. muricata* en door kankerpatiënten veel gebruikte voedingssupplementen, zoals antioxidanten en co-enzym Q10.

Omdat *A. muricata* antimicrobiële werking vertoont (vanwege de acetogeninen) kan de darmflora worden verstoord bij langdurig gebruik [1].

Interacties van *A. muricata* met geneesmiddelen (*herb-drug interactions*) zijn niet bekend. Echter, op basis van de gerapporteerde cardiovasculaire werking in proef dieren lijkt voorzichtigheid bij het gelijktijdige gebruik van bloed-drukverlagers of hartmiddelen op zijn plaats.



Structuurformule annonacin.

CONCLUSIE

Op basis van het (beperkte) beschikbare preklinische onderzoek uitgevoerd met extracten van *A. muricata* en met geïsoleerde acetogeninen kunnen we de traditionele toepassing van zuurzak beter begrijpen. De resultaten