

Evolució històrica de l'ús dels alcaloides com a agents terapèutics

Els alcaloides constitueixen un dels grups de productes secundaris de les plantes amb major varietat i potencial farmacològic, i el seu ús per l'home ha estat practicat, encara que empíricament, des del seu origen. Amb l'esdevenir del temps l'home va utilitzar pre-

parats vegetals com a remeis curatius i va intentar d'obtenir aquests principis actius a partir de les plantes, així com de conèixer la seva naturalesa química. En els darrers anys s'ha assolit la síntesi de molts d'ells i s'estudien noves configuracions estructurals farmacolò-

gicament actives. No obstant això, cal retornar a les espècies vegetals encara no investigades per cercar nous productes naturals amb activitat terapèutica.

38 (494/Volum 3/setembre 1983)

ciència 30

Importància dels alcaloides en la història de l'home

Des de la més remota antiguitat la relació entre l'home i el seu medi vegetal ha estat íntima i vital. L'home primitiu va tenir necessitat de les plantes, no tan sols com a aliment, sinó també com una font de remeis curatius. Amb l'esdevenir del temps i en intentar de fer-se més coneixedor del seu entorn, l'home va adquirir la inevitable habitud de l'experimentació mitjançant mètodes de tempteig, els quals han estat practicats durant mil·lennis. Així, va poder comprovar en la seva pròpia persona que moltes de les plantes li eren innocues i d'altres li produïen malalties i fins i tot la mort; no obstant això, algunes plantes li alleugeraven símptomes d'indisposició i malaltia, i d'altres poques, mitjançant al·lucinacions, l'allunyaven de la seva mundanal existència. Es pot dir que es tracta d'una de les primeres manifestacions de l'esforç immemorial de l'home per comprendre i utilitzar la naturalesa responant a una de les seves inquietuds més antigues, la que neix de la malaltia i el sofriment.

L'ús de plantes alcaloídiques des del començament de l'existència de l'home ha estat demostrat en moltes ocasions mitjançant estudis arqueològics. Així, Ralph Solecki, descobridor del jaciment de Shanidar (Irak), amb una antiguitat de 60.000 anys, va exposar que els homes de Neanderthal d'aquella zona utilitzaven plantes alcaloídiques, com per exemple el seneci i l'efedra. Així mateix, en diferents refugis localitzats a Coahuila (Mèxic), amb una antiguitat de 8.000 anys, han estat descoberts indicis de l'ús del peiot, i al Perú han estat trobats sacs destinats a contenir fulles de coca l'antiguitat dels quals es xifra en 2.000 anys abans de l'imperi.

Els idiogrames sumeris, els quals daten de 2.500 anys aC, fan referència, entre

d'altres espècies, a l'adormidora, i el Codi d'Hammurabi (1728-1686 aC) també conté referències entre l'ús de les plantes alcaloídiques, tals com la belladona, adormidora, mandràgora i jusquiam.

L'any 1873 l'egiptòleg alemany George Ebers va descobrir un voluminós rotllo de papyrus del segle XVI aC en què es trobava una gran quantitat de prescripcions amb drogues vegetals; hi figurava, entre d'altres, el ricí. Un altre document històric podria ser un baix relleu procedent d'Ékhnaton (segle XIV aC) mostrant l'efigie d'una reina egípcia recollint una flor de mandràgora. Així mateix, els egipcis usaven les propietats analgèsiques de la rosella, i coneixien les plantes utilitzades a Síria, arran d'una expedició enviada per Tutmotis III 1.500 anys aC. En els Vedes, antics llibres sagrats de l'Índia, existeix un gran nombre de referències sobre plantes medicinals, en què destaca la nou vòmica i la rauwolfia. D'altra banda, el document xinès més antic, el Pen Tsao de Shen Nung, escrit al voltant de l'any 2.900 aC, fa referència a drogues com el "ma-huang", la qual es coneix actualment per efedra en el món occidental.

Els grecs van heretar els coneixements dels egipcis i van fer una important tasca de recopilació. D'entre ells, Hipòcrates, Aristòtil, Teofrast i Dioscòrides van contribuir especialment a l'acumulació de dades sobre les plantes medicinals utilitzades a la seva època, havent exercit les seves obres una gran influència fins al Renaixement. Per la seva part, els romans van adquirir els seus coneixements a través dels treballs grecs, destacant Plini el Vell per la seva tasca de recopilació a la *Historia Natural*.

El llarg període que segueix l'enfonsament de l'Imperi Romà no va ser precisament una època de progrés, tot i que aleshores es van popularitzar els primers coneixements europeus sobre les plantes

curatives. D'entre elles, la belladona, el jusquiam i la mandràgora van ser emprades en bruixeria i màgia, i el claviceps ho va ser per les llevadores en els parts difícils.

Durant el Renaixement, amb la revaloració de l'experimentació i l'observació directes, juntament amb la realització dels grans viatges cap a les Índies, va apareixer un nou període de progrés en el coneixement de les plantes, i així van destacar per les seves sorprenents propietats la quina, la coca, el tabac i la ipecacuana, procedents d'Amèrica i la nou vòmica, procedent de l'Índia.

A partir del segle XVI les exploracions de grans continents facilitades pel desenvolupament de les rutes marítimes, juntament amb la conservació de les plantes en herbaris i la creació de jardins botànics, van donar un gran impuls als coneixements europeus referents a les plantes medicinals. Són de destacar els esforços realitzats per tal de classificar sistemàticament les plantes, esforços que van culminar el 1758 amb la publicació del *Systema naturae* de Carl von Linné, el qual va establir les bases del sistema binari.

Els progressos de la química durant el segle XVIII es van traduir al començament del segle XIX en una sèrie d'intents que finalment van desembocar en l'aïllament de la morfina. Derosme, el 1803, va exposar que havia isolat la cristal·lina "sal de l'opi" tractant l'extracte de la droga amb carbonat potàssic. El 1804, Seguin va descobrir les propietats d'una substància aïllada de l'opi, emfasitzant les seves característiques alcalines. Gomes, el 1810, va tractar l'extracte alcohòlic de l'escorça de quina amb un àlcali i va obtenir un principi cristal·lí que va anomenar "cinchonino". No obstant això, una de les fites més importants de la història dels alcaloides va ser la publicació, el 1870, de les experiències de Sertürner indicant les pro-

per Carles Codina i Francesc Viladomat

Carles Codina i Mabrer (Barcelona, 1950) i Francesc Viladomat i Meya (Isòbol, 1954) són doctors en farmàcia per la Universitat de Barcelona i professors de fisiologia vegetal de la Facultat de Farmàcia de la mateixa universitat. El seu camp de recerca és l'estudi de noves plantes alcaloídiques i del metabolisme i la fisiologia dels alcaloides.

(ciència 30

setembre 1983/Volum 3/495) 39

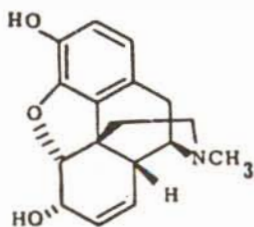


F.W.A. SERTÜRNER
19. JUNI 1783 IN NEUHAUS IV
20. FEBRUAR 1841 IN HAMELN

El farmacèutic Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) va ser el primer a descobrir un alcaloide. El 1806 va aconseguir d'aïllar la morfina.

pietats més sobresortints dels "morphium" com a base orgànica, i va proposar un mètode per a la seva extracció suggerint, al mateix temps, que podia adoptar-se per aïllar d'altres principis alcalins a partir de materials vegetals. Sertürner havia aconseguit l'aïllament del primer alcaloide pur, el qual va anomenar morfina, i aquest fet va ser considerat per alguns autors com l'inici de la farmàcia moderna.

morfina

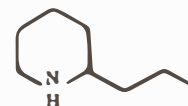


La publicació de Sertürner va estimular ràpidament la recerca de nous principis alcaloídics, i durant el segle XIX, utilitzant bàsicament el seu mètode, se'n van aïllar i caracteritzar molts d'ells. En aquest aspecte són de destacar els treballs de Pelletier i Caventou, els quals el 1817 van aïllar l'ametina de la ipecacuana, i el 1820 l'esticnina i la brucina de la nou vòmica. També el mateix any Gomes va aïllar la quinina i la cinconina del "cinchonino". D'altres treballs igualment importants són els de Merck, el qual va aïllar la papaverina l'any 1848; Gaedeke, que el 1855 va aïllar la cocaïna; Jobst i Hesse, els quals el 1864 van aïllar la fisostigmina; Nagai, que el 1887 va purificar el principi actiu de l'efedra, anomenat efedrina, i d'altres més.

La disponibilitat de principis actius en comparació amb les corresponents drogues brutes va ser molt significativa, tant per a la farmàcia com per a la medicina i la química. Les preparacions procedents de drogues brutes no estaven estandarditzades respecte al contingut de principi actiu, de tal manera que els efectes eren més consistents i podien predir-se després de l'administració de dosis definides. Per aquest motiu moltes drogues brutes van ser gradualment reemplaçades pels seus principis actius purs.

Durant el segle XIX la majoria dels estudis teòrics i pràctics de química orgànica es van desenvolupar a l'entorn dels alcaloides. No tan sols es va intentar d'aïllar-los de les seves fonts naturals, sinó que també es va intentar de conèixer la seva estructura, i fins i tot sintetitzar-los. Ja l'any 1822 Bussi va demostrar que aquests compostos contenen nitrogen, i Ladenburg el 1886 va aconseguir la síntesi del primer alcaloide artificial, la conina. La química de les amines simples i dels heterocicles nitrogenats es va desenvolupar a partir d'es-

tudis referents a la degradació dels alcaloides. Molts tipus importants de medicaments, com per exemple els salicilats, barbiturats, hidantoïnes i anilines, van ser descoberts mitjançant investigacions relacionades amb els alcaloides. D'altra banda, nombroses tècniques de síntesi i anàlisi es van originar també a partir de la seva aplicació a materials que contenen principis alcaloídics.



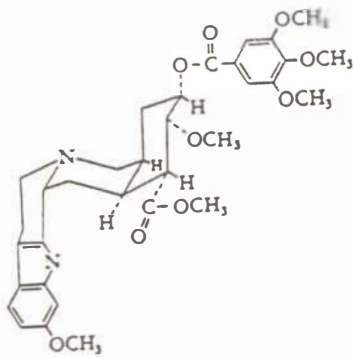
conina

Els estudis farmacològics sobre els alcaloides van tenir també gran importància durant el segle XIX. Així, el 1856 Bernard va demostrar que el curare bloqueja les terminacions nervioses; Weber, el 1876, va estudiar farmacològicament la pilocarpina; el 1877 es va emprar la fisostigmina en el glaucoma; Von Anrep, el 1880, va recomanar la cocaïna com a anestèsic local, etc.

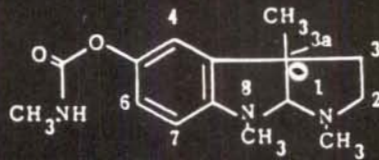
No obstant això, és possible d'observar que durant el segle XIX i gran part del XX, malgrat la revolució industrial i científica, tan sols s'ha profunditzat en l'estudi dels constituents de les espècies vegetals utilitzades des de temps immemorials.

Principals progressos realitzats durant el segle XX

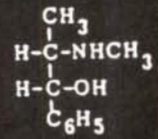
Com ja ha estat dit abans, el descobriment de la morfina per Sertürner va estimular una gran activitat en el camp dels alcaloides, i el segle passat es van descobrir la majoria dels que s'utilitzen actualment. Així i tot, la recerca de nous alcaloides continua augmentant sorprenentment el nombre dels ja coneguts.



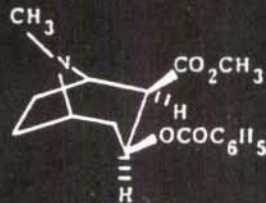
reserpina



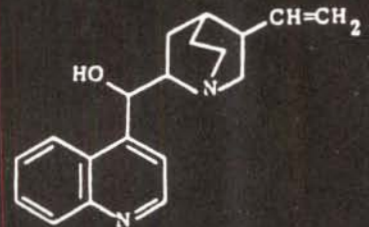
fisostigmina



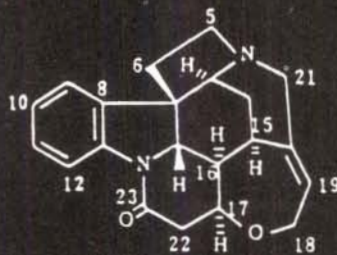
efedrina



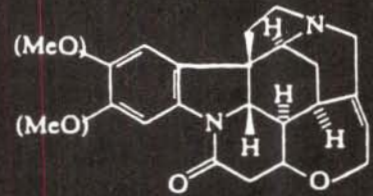
cocaïna



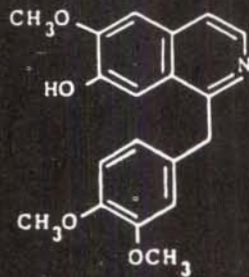
cinconina



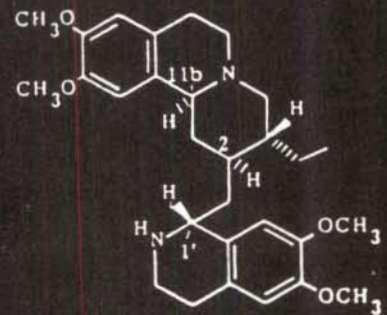
estriocina



brucina



papaverina



emetina

L'ús de nous mètodes de separació, com ara la cromatografia, i de tècniques analítiques, com són la ressonància magnètica nuclear i les espectroscòpies de masses i infraroja, han permès d'aïllar i caracteritzar alcaloides fins i tot a partir de quantitats mínimes. Gràcies a aquests avenços tècnics s'inclouen com a fonts de nous alcaloides espècies no investigades amb anterioritat, i també d'altres de les quals ja havien estat aïllades alguns alcaloides per mètodes clàssics. Aquest és el cas, per exemple, de *Voacanga africana*, espècie de la qual es coneixien 11 alcaloides, i mitjançant la moderna tecnologia se n'han separat i caracteritzat 13 més.

De tots els alcaloides descoberts a la primera meitat del segle XX pocs han estat realment importants per les seves aplicacions terapèutiques. No obstant això, són de ressenyar els alcaloides de *Claviceps* (ergotamina, ergometrina, ergocristina...) i els de *Lobelia inflata* (lobelina, lobelanina, lobelanidina, ...).

En iniciar-se la segona meitat del segle actual, el descobriment de la reserpina, el 1952, va exercir una gran influència per les seves possibilitats terapèutiques i els grans beneficis que va reportar la seva comercialització. Aquest fet va despertar l'interès de la indústria farmacèutica, a l'hora que es va iniciar una gran activitat de recerca de nous productes vegetals, principalment en plantes emprades en la medicina popular. Aquesta recerca es va localitzar prioritàriament a les espècies del gènere *Rauwolfia*, vastament escampades arreu de l'Índia, Birmanàia, Tailàndia, Malàisia i Java, al mateix temps que també va ser descoberta la presència de *Rauwolfia vomitoria* a l'Àfrica tropical. Com a resultat d'aquesta intensa recerca, el coneixement referent als alcaloides va progressar considerablement, però malgrat tot gran part del capital aportat per la indústria farmacèutica va ser retirat en no

obtenir els resultats desitjats.

Un camp que ha despertat gran interès en l'estudi dels alcaloides ha estat el que fa referència als al-lucinògens, havent-hi destacat Hofmann, el qual el 1943 va sintetitzar la dietilamina de l'àcid lisèrgic (LSD). No obstant això, potser sigui més transcendental el descobriment, pel mateix Hofmann, que l'àcid lisèrgic no és un producte exclusiu de la família Agaricaceae, sinó que pot ser sintetitzat per plantes superiors com, per exemple, *Ipomoea* i *Rivea*, gèneres pertanyents a la família Convolvulaceae. D'altres alca-

loides del tipus clavina es van aïllar posteriorment a partir d'aquests dos gèneres, fet que va desbrinar la intriga de la raó per la qual els sacerdots mexicans mastegaven les llavors de "ololuiqui" (*Ipomoea* i *Rivea*) per assolir estats místics.

A la família Apocynaceae, la més rica en alcaloides, tan sols hi ha una espècie amb principis al-lucinògens: *Tabernanthe iboga*, planta provinent del Gabon i Zaire, l'arrel de la qual conté 12 alcaloides molt relacionats entre si. També s'han aïllat alcaloides amb propietats

al-lucinògenes a les famílies Leguminosae, en algunes espècies del gènere *Piptadenia*, i Myristicaceae, en *Virola theiodora*.

Moltes d'aquestes substàncies al·lucinògenes han estat emprades com a instruments d'investigació amb un gran interès des del punt de vista farmacològic i psiquiàtric. No obstant això, la seva utilització en el tractament de malalties mentals és encara prematura.

Un altre camp, molt interessant també des del punt de vista terapèutic, i al qual s'han dedicat grans esforços, és el relatiu a l'estudi dels alcaloides com a inhibidors tumorals. Durant els darrers anys un gran nombre de plantes han estat estudiades respecte a la seva activitat antitumoral, destacant com a pioners d'aquesta recerca el National Cancer Institut (NCI) americà i un grup d'investigadors de la companyia Eli Lilly. En tots dos casos, els extractes bruts i els alcaloides cristal·lins van ser assajats *in vivo* i *in vitro* seguint les condicions estandarditzades i programades pel Cancer Chemotherapy National Service Center.

La recerca d'alcaloides antitumorals portada a terme pel grup d'Eli Lilly & Co. dels Estats Units sembla haver-se centrat en uns pocs gèneres botànics. Així, l'espècie més important estudiada per aquest grup va ser *Catharanthus roseus* (Apocynaceae), generalment anomenada *Vinca rosea*, els extractes de la qual van demostrar tenir activitat antitumoral. Els alcaloides aïllats per aquest equip van ser la vincleucoblastina (VLB) i leurosina (VLR), en una primera etapa, i posteriorment la leurosina (VRC), leurocristina (VCR), leurosivina i robidina. La leurosina també va ser aïllada de *Catharanthus lanceus*. S'ha de destacar que la VLB i la VCR presenten diferències significatives quant a la seva activitat sobre neoplasts humans. Així, la VLB és millor per al tractament de la

malaltia de Hodgkin, mentre que la VCR ofereix millors resultats per al tractament del limfoma. L'activitat antitumoral d'aquests alcaloides, i el possible ús de la vincamina per al tractament de la hipertensió, va tenir un gran ressò a mitjan anys seixanta, i concretament el juny del 1964 es va celebrar a Pittsburgh (EUA) un simposi referent als estudis realitzats fins aquell moment amb plantes del gènere *Catharanthus* i d'altres relacionats, dins del marc del primer congrés de l'American Society of Pharmacognosy.

D'altres espècies importants estudiades per l'equip Lilly han estat les pertanyents al gènere *Acronychi* (Rutaceae), de les quals s'ha aïllat l'alcaloide acronicina, el qual ha estat el que experimentalment ha presentat l'activitat antitumoral més àmplia.

Per la seva banda, el NCI, en col·laboració amb l'United States Department of Agriculture (USDA), va organitzar un programa de recollida de plantes que el 1966 va assolir al voltant d'11.000 mostres pertanyents a 5.000 espècies; també van tenir una estreta col·laboració amb la Universitat d'Arizona i el CSIRO (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization) de Melbourne, Austràlia. El material vegetal era pre-seleccionat segons la seva activitat antitumoral i les mostres positives eren distribuïdes entre diverses organitzacions de recerca americanes. El grup de la Universitat de Virgínia, sota la direcció de S.M. Kupchan, va aconseguir d'aïllar la talicidina de *Thalictrum dasycarpum* (Ranunculaceae) i la solapalmitina i solapalmitenina de *Solanum tripartitum* (Solanaceae). Paral·lelament, Wall i col·laboradors van aïllar la camptotecina de *Camptotheca acuminata* (Nissaceae).

Malgrat la immensa quantitat de treballs realitzats encara no es poden deduir conclusions satisfactòries. L'estructura i

l'origen dels alcaloides són molt variables, i el fet d'elaborar alcaloides antitumorals no sembla una prerrogativa d'unes poques famílies vegetals. Tan sols s'han comercialitzat dos alcaloides de *Catharanthus* i uns pocs derivats de la colquicina, fet que no aporta una solució definitiva al problema del càncer.

Tenint en compte les dades conegudes fins al moment respecte als coneixements científics sobre els alcaloides, s'observa que la gran majoria de les plantes alcaloídiques tenen el seu origen a la medicina popular. Tant és així que molts dels alcaloides d'ús terapèutic van ser aïllats, en principi, d'aquestes mateixes plantes, malgrat que posteriorment la síntesi química d'alguns d'ells ha resultat econòmicament rendible.

Perspectives per a un proper futur

Puix que tan sols un petit percentatge d'espècies vegetals ha estat estudiat, sembla probable que restin per descobrir nous alcaloides, alguns dels quals podrien tenir propietats terapèutiques útils. És necessari, doncs, investigar les àrees inèdites del regne vegetal mitjançant les refinades tècniques que ens proporciona la investigació moderna.

Per assolir algunes de les fites desitjades caldria que la recerca en aquest camp fos plantejada, en principi, amb dos fronts d'atac que representessin, per un costat, un estudi acurat, detallat i sistemàtic d'aquelles espècies vegetals ja aprofitades per la seva activitat terapèutica, i per l'altra part, una recerca igualment sistemàtica de les espècies fins ara ignorades. Al seu torn, caldria vèncer l'orgull, tant l'individual com el professional, que en moltes ocasions no ha fet possible una col·laboració constructiva i desinteressada, necessària per dur a terme amb èxit tasques com aquesta, per a la qual

cosa la col·laboració de professionals de distintes especialitats és indispensable. Així i tot, s'han donat exemples de col·laboració constructiva, com el de la manca de codeïna que es va preveure segons una investigació organitzada per les Nacions Unides. Els químics van haver d'admetre que no eren capaços de sintetitzar-la, i tan sols va restar una solució: un major producció d'un altre dels constituents de l'adormidora, la tabaïna, la qual en el laboratori podia ser fàcilment transformada en codeïna. La tabaïna, malgrat que es troba en *Papaver somniferum*, és present en quantitats molt més grans en *P. bracteatum*, i la finalitat d'aquest grup de treball va ser estudiar el problema de com aïllar la màxima quantitat de tabaïna a partir d'aquesta darrera espècie.

Per realitzar un estudi sistemàtic de les espècies ja utilitzades caldria distribuir-les en dos grups, el de les emprades per la cultura científica i el de les utilitzades per les cultures populars. Respecte a les del primer grup, les noves tècniques i la col·laboració interdisciplinària permetran de conèixer molt millor les seves potencialitats i millorar o orientar la seva productivitat. Quant a les espècies emprades per les cultures populars, cal partir del fet que la majoria de les espècies científicament utilitzades tenen un origen popular.

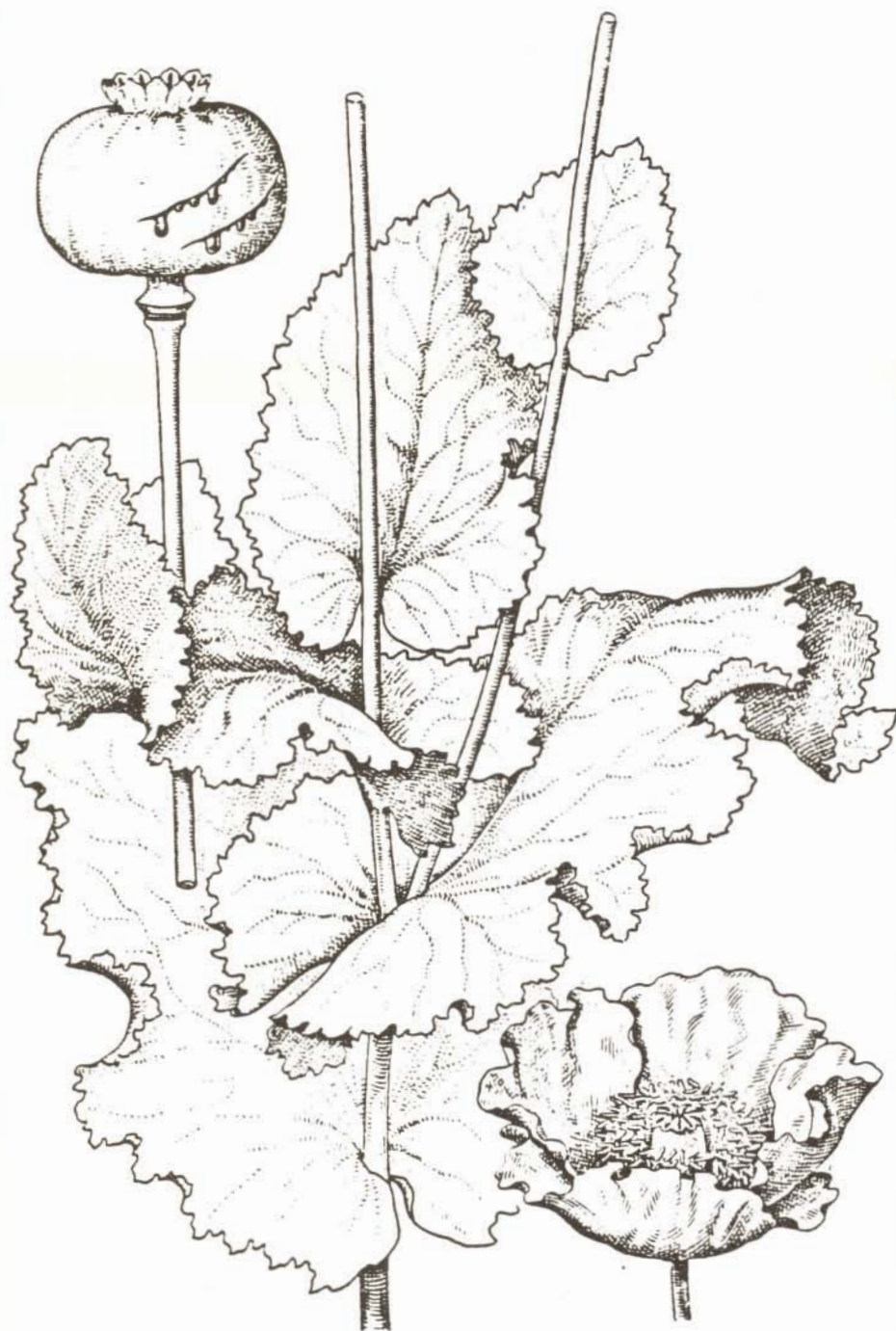
No obstant això, els estudis etnobotànics són absolutament inadequats en grans regions. Publicacions actuals sobre les plantes tòxiques i medicinals de l'est, sud i oest d'Àfrica suggereixen que les investigacions d'algunes de les plantes emprades pels natius podrien aportar valuosos descobriments, com ho va ser el de la fisostigmina el segle passat. El Consell Indi d'Investigació Científica i Industrial calcula que a l'Índia existeixen al voltant de 1.800 espècies vegetals que tenen propietats medicinals o tòxiques. Alhora, es calcula que hi ha un nombre



Belladonna (*Atropa Belladonna* L.)

molt elevat d'espècies vegetals emprades popularment a la regió de l'Amazones i en moltes illes del Pacífic que no han estat investigades. L'avaluació seriosa i crítica de l'ús de les plantes pels natius brinda a la ciència una reserva admirable i abundant de noves idees i possibilitats. La recerca de les espècies que han estat

ignorades fins ara suposa una tasca difícil a causa de la seva quantitat tan nombrosa. El primer pas important que cal fer consisteix en una catalogació i classificació sistemàtica de totes les espècies, puix que existeixen grans zones geogràfiques amb poques dades referents a la seva flora. Així i tot, manca informació



Adormidora (Papaver somniferum L.)

sobre les zones ja estudiades. Aquest aspecte requereix una dedicació més gran, car és el punt de partida de nombrosos estudis que comprenen diversos camps de la ciència.

El següent pas consisteix en una selecció d'espècies d'acord amb un criteri, en aquest cas la presència d'alcaloides. Un

cop feta aquesta selecció preliminar, es durà a terme l'aïllament i caracterització dels possibles alcaloides, i un cop reconeguts el seu estudi pot diversificar-se. Per un costat cal conèixer la seva biosíntesi i els factors interns i externs que la regulen o modifiquen, podent-se cercar la seva situació taxonòmica. Pa-

ral·lelament cal realitzar estudis sobre les seves potencials accions farmacològiques i tòxiques, les seves formes d'administració i la seva possible aplicació terapèutica. En el cas d'obtenir-se resultats interessants pot intentar-se la seva síntesi química o la modificació de l'estructura original.

Actualment s'ha despertat aquesta consciència de tal manera que cal destacar les 75.000 mostres de plantes estudiades als Estats Units durant la darrera dècada per tal de cercar alguna activitat anticancerígena. Així mateix, s'han de destacar els articles d'alguns autors amb relació a les flors de zones geogràfiques determinades, com és el cas de Gottlieb i Mors respecte a la zona amazònica.

La recerca del regne vegetal, tal com va profetitzar Linneo fa dos segles, veritablement acaba de començar.

Carles Codina i Francesc Viladomat

Materials de lectura

The Alkaloids (Specialist Periodical Reports). Royal Society of Chemistry, London. 1971-1982.
J.L. Beal i E. Reinhard: *Natural Products as Medicinal Agents*. Hipokrates Verlag, Stuttgart. 1981.

A. Korolkovas i J.H. Burckhalter: *Compendio esencial de Química Terapéutica*. Reverté, Barcelona, 1978.

R.E. Schultes i A. Hofmann: *Plants of the Gods*. McGraw-Hill Book Company, New York. 1979.

Secretos y virtudes de las plantas medicinales. Selectiones de Reader's Digest, Madrid. 1981.

W.A.R. Thompson: *Guía práctica ilustrada de las plantas medicinales*. Blume, Barcelona, 1980.

H. Wagner i P. Wolff: *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity*. Springer Verlag, Berlin. 1977.