

## TORNAR A LA MEDICINA VERDA?

Ramon San Martín i Casamada<sup>a</sup>

Encara que aquest tema el presentem com un interrogant, el donem com una apreciació definitiva. Podria semblar paradoxal a l'entrada d'un nou segle, com si donéssim un pas enrere, però realment no és així. Des de l'existència de l'home a la terra, sempre ha utilitzat productes naturals, ja fos com a fonts d'energia, ja com a alimentació i, sobretot, com a remeis medicamentosos. El tornar no significa reutilitzar una cosa que ja no s'utilitza; per contra, es tracta de conèixer aquests mitjans curatius que són les plantes medicinals, millor estudiades botànicament i químicament perquè es disposa dels mitjans d'investigació més moderns. I, encara que moltes espècies vegetals han desaparegut en l'ús com a medicaments, n'apareixen altres de noves. També moltes de les que sempre s'han usat es coneixen avui millor, igual que les malalties cap a les quals s'aplicava l'ús d'aquests remeis curatius. Mèdicament i farmacològicament, també s'empren més correctament, fet que justifica sobradament la investigació científica de les plantes. Sempre cal investigar. Ja Hipòcrates va dir: "No envermeïllis de prendre del que és vulgar això que servirà per a guarir". I Pasteur, de la seva banda, deia: "Si no conec una cosa, la investigaré".

Si repassem els medicaments generalment usats a Europa, veurem que els derivats de les plantes estan presents, entre un 30 i 40 un per cent, en totes les preparacions medicamentoses.

Segons dades proporcionades per l'O.M.S., existeixen en el món 800.000 espècies vegetals. Però, per ara, les que arriben a ser medicamentoses no passen de les 20.000. En l'època del botànic Linneo, es calculava que en el món només n'existien unes 10.000. L'O.M.S. ha posat de relleu la importància de les investigacions sobre els medicaments indígenes i, en diversos països, les plantes medicinals en general es consideren com a addicions a la llista de "medicaments essencials" de l'O.M.S., una vegada comprovada clínicament la seva eficàcia medicamentosa. D'altra banda, ja fa molts anys, la UNESCO va organitzar la producció de plantes medicinals, especialment en els països del Tercer Món. Avui són moltes les universitats dels Estats Units i d'Europa que dediquen moltes hores de feina, amb els seus equips d'investigació, a les plantes medicinals, l'ús de les quals és cada vegada més important en la pràctica mèdica en el món sencer. Pel que fa a Espanya, direm que la distribució de

productes fitoterapèutics en les oficines de farmàcia, en l'any 1988, va experimentar un augment de més d'un 30 % i que va ocupar el cinquè lloc entre els països de la Unió Europea. En la Comunitat Autònoma de Catalunya, l'augment es va xifrar, en aquest mateix any, en un 19 %.

Abans d'iniciar o prosseguir la investigació de les plantes, és precís disposar prèviament d'informació i de documentació dels medicaments tradicionals o populars. Es tracta de dades valuoses per a moltes plantes de les quals, tot i ser conegudes i utilitzades per les seves accions medicinals, es desconeixia, o es coneixia malament, quin o quins dels seus principis actius eren o no els responsables de la seva activitat medicinal. Modernament, cada vegada augmenta més l'estudi de noves plantes. En molts casos, més que investigacions noves, són reinvestigacions. I, en establir la veritable acció farmacològica d'una planta i atribuir-li un principi o un altre, és precís de tenir en compte el concepte de "sinèrgia", perquè en les plantes existeixen principis que, encara que no siguin els responsables de l'activitat, actuen com a coadjuvants de l'acció o que, per contra, en són antagonònics. Per exemple, en el cas de l'opi, hi ha la morfina que, a més de posseir efectes hipnòtics i analgèsics, és depressora del centre respiratori. Però alhora conté també la tebaina, amb efecte excitant, i la papaverina i la noscapina, que atenuen clarament l'acció depressora respiratòria de la morfina. El Professor Puigvert, figura mèdica de tots coneguda, parlant de l'ús dels productes naturals en medicina, deia l'any 1981: "No pretenc menysprear els productes de síntesi química, però sí alertar de la seva producció comercialitzada, l'ús efímer dels quals carrega l'economia, no afavoreix la salut individual i fins i tot pot desencadenar malalties noves. És indubtable que els medicaments naturals no actuen només per l'anomenat element actiu que coneixem, sinó també per d'altres de colaterals que desconeixem que hi són presents". A més, en la investigació científica de les plantes, amb el desenvolupament de la química, cal considerar que molts dels seus principis serveixen com a productes semisintètics que arriben a ser sintètics, o bé són precursors de futurs i nous principis. Aquest és el cas de l'aspirina. Si no s'hagués conegut el salze (*Salix alba*), potser no s'hauria arribat a conèixer l'aspirina o àcid acetil salicílic.

En relació amb el nostre tema, diguem que existeix una ciència moderna, la *chimiegre*, terme francès que, traslladat al català, significa l'estudi científic de la transformació de la matèria primera d'origen biològic, especialment vegetal, i que trac-

<sup>a</sup>Acadèmic Numerari

ta fonamentalment del desenvolupament i aïllament de bona part de substàncies o subproductes i la seva transformació en matèries útils, com poden ser els medicaments.

Així mateix, cal reconèixer bé l'estructura química dels principis actius de les plantes i de les seves accions. Això és la versió moderna de la "teoria dels signes" de Paracels, que va ser el primer que va emprar la noció de principis actius i va ser anomenat per això "pare de la farmacoquímica".

No he de fer aquí la història de les plantes medicinals i les seves aplicacions mèdiques, història que, podríem dir, coincideix amb la de la Humanitat i la de la Medicina, en totes les seves etapes: Prehistòria, Edat Antiga, Mitjana i Moderna i, sobretot, en la Contemporània. Moltes plantes conegudes i utilitzades en l'antiguitat han desaparegut, altres es continuen utilitzant, si bé moltes de manera diferent, perquè es coneixen més i millor. Per a assenyalar una fita en la Història, ens referirem al descobriment de la morfina en l'opi, pel farmacèutic alemany Serturmer, en l'any 1805. Però, parlant d'etapes, és en l'Edat Moderna i molt més en la Contemporània, des de la meitat del s. XX als nostres dies, amb el desenvolupament de ciències com la Biologia, la Botànica, la Química, la Farmacognòsia, la Fisiologia de Claude Bernard, la Farmacologia, etc., i amb molts i importants descobriments científics, que va desaparèixer el moviment de balanceig que existia entre els medicaments d'origen natural i els de la química de síntesi. Aquest fet es va produir, molt especialment, a partir de la Segona Guerra Mundial. En aquest sentit, cal assenyalar el que es va anomenar "l'exemple xinès", segons el qual, en millorar la salut en general, es va desenvolupar d'una manera espectacular el cultiu i la millora de les plantes i de la seva industrialització, combinant els coneixements de l'antiga medicina amb els progressos de la medicina occidental. Gràcies a això, la Xina va sortir de l'aïllament mundial.

Conseqüència de tot això va ser que l'O.M.S. establis el seu programa de promoció i desenvolupament de les plantes medicinals tradicionals, amb la participació de molts biòlegs, químics, farmacòlegs i farmacèutics. Posteriorment, van sorgir grups d'estudi d'"etnobotànica", d'"etnofarmacologia" i d'"etnomedicina", programes en els quals van participar tant l'O.M.S. com la UNFSCO.

### Els principis actius de les plantes i les seves accions farmacològiques

No farem aquí l'estudi dels principis actius de les plantes o les seves accions, d'una manera àmplia, perquè no només és impossible sinó també més innecessari. Ens limitarem a parlar d'alguns exemples.

**Els alcaloides.** Són molt diversos per les seves estructures químiques i les seves accions farmacològiques. Unes i altres, cal conèixer-les bé, com les seves propietats físiques i químiques,

que van molt lligades als seus aspectes mèdics i farmacèutics. El caràcter liposoluble dels alcaloides els fa semblar als narcòtics barbitúrics, però se'n diferencien sobretot perquè són més específics en les seves accions i, a més, cal relacionar-los amb la seva activitat o no i les possibles toxicitats d'uns i d'altres, i fins i tot en les dosis en què actuen. Per exemple, l'atropina, alcaloide principal de la belladona, actua a la dosi de 1/100 mg per a disminuir les secrecions i la producció de taquicàrdia o d'altres; però amb la dosi, augmenta la toxicitat.

D'altra banda, algunes de les plantes amb alcaloides, a conseqüència de l'ús de mètodes biològics, com la genètica, han sofert modificacions en el contingut i la classe d'alcaloides, i això ha influït en l'acció farmacològica. Nosaltres, a la Facultat de Farmàcia, fa anys i amb el professor Homedes, especialista en genètica, vam aconseguir, en un híbrid de la belladona, l'*Atropa martiana*, així descrita pel botànic barceloní Font i Que, híbrid de la *A. belladonna* amb la *A. betica*, augmentar el contingut dels seus alcaloides i passar del 0,30 %, en la fulla, al 0,60 %, expressat en atropina. Però va resultar més tòxica perquè amb l'augment d'atropina es va produir també el de l'alcaloide hiosciamina, que és més tòxic. Les experiències genètiques en aquesta classe de plantes van prometre resultats molt interessants.

**El gelsemi (*Gelsemium sempervirens*).** Les preparacions galèniques corrents resulten perilloses per la seva toxicitat per al sistema nerviós central, ja que poden provocar la mort per paràlisi respiratòria. Però, no obstant això, els seu alcaloide principal, la gelsemina, ha mostrat ser molt poc tòxic i tenir, a més, propietats antineurítiques i antiespasmòdiques. Més tard es va comprovar la presència d'un altre alcaloide, la sempervirina, responsable d'aquesta activitat. Conseqüència: utilitzar solament el primer alcaloide o els preparats sencers de la planta, ben estudiats farmacològicament.

**Les rauwòlfies.** Drogues relativament modernes, però sempre interessants per l'estudi dels seus diversos alcaloides, fins a arribar al que, per ara, és el més interessant: la reserpina. Però la investigació sobre aquestes plantes encara no està acabada i ofereix encara moltes possibilitats.

**Els curares.** Interessants drogues descobertes pels espanyols en el Nou Món, utilitzades pels indis salvatges per a enverinar les sagetes. Ja el 1867, Boehm, a Alemanya, descriu dues classes d'alcaloides: curines i curarines. Són sèries complexes, les accions de les quals depenen de la transformació de l'N-trivalent al pentavalent. Aquests alcaloides s'utilitzen en anestesiologia, però les seves propietats anestèsiques o analgèsiques són només coadjuvants. Posseeixen altres accions no gaire clares i encara en estudi, com en el diagnòstic de la poliomièlitis.

**Glucòsids o heteròxids.** Les plantes amb aquesta classe de principis són molt diverses, tan botànicament com química-

ment i farmacològicament. Entre les més importants hi ha les cardiotòniques i, entre elles, les digitals. La *Digitalis purpurea*, inscrita per primera vegada fa més de dos-cents anys a la farmacopea anglesa, no només no ha perdut el seu valor sinó que continua essent la més interessant per la natura dels seus glucòsids aïllats, la digitoxina (purpúria A), la gitoxina (purpúria B.) i la digitalina (purpúria C). Des d'aleshores no ha perdut mai el seu valor, si bé es compara amb el d'altres espècies de digitals. Per exemple, la *Digitalis lanata*, també amb els seus tres glucòsids, l'únic diferent dels quals és el lanatòsid C, una mica més tòxic que la digitalina i una mica més dèbil en la seva acció cronòtropa, però amb l'avantatge molt notable que es pot administrar per via rectal, fet que fa que actui més ràpid, ja que la duració de la seva acció intermèdia està entre la de la digitoxina (fase de latència llarga), amb eliminació lenta, i la de l'ubaina (glucòsid de l'escorça de l'Ouabaïo). L'acció dels derivats de la sèrie C (acció cronòtropa) és més forta en els glucòsids de la lanata, la seva reabsorció intestinal és més ben tolerada i l'acció diurètica, més marcada que la de la digitalina.

**Glucòsids saponínic (saponines).** Les plantes amb saponines són molt nombroses en la naturalesa. Són molt complexes i amb aplicacions terapèutiques moltes vegades equivocades. Un exemple de la complexitat de les plantes qualificades com a saponiniques el tenim en la regalèssia (*G. glabra*), utilitzada medicinalment des dels temps de Teofrast com a expectorant i, posteriorment, contra les úlceres i l'asma i, a l'Europa occidental, contra les afeccions de la bufeta. El 1946, els metges holandesos Vicente i Stamfus comproven els seus efectes en les úlceres gàstriques. El 1951, Vicente i Paris, les propietats antiespasmòdiques. Ja en els nostres dies, Paris i Guillot coneixen millor els efectes en la úlcera gàstrica. I, curiositat històrica, sembla ser que Napoleó va ser el primer pacient que va conèixer els efectes contra l'úlcera gàstrica. Paris i Guillot atribueixen aquests efectes contra les úlceres als flavonoides, també existents en la planta. Però aquests efectes tan complexos en les accions terapèutiques atribuïdes a les saponines poden ser causades, a més dels flavonoides, per altres principis possiblement existents en les plantes classificades entre les saponiniques. Conseqüència: existeixen bastants aspectes per a considerar o investigar encara aquest grup de plantes.

**Glucòsids flavònics i antocians.** Els flavonoides van ser coneguts des de les investigacions de Ruseniyach i Seant Giorgi sobre la citrina o factor C2, especialment en la seva acció sobre la permeabilitat capil·lar. Des d'aleshores, han constituït medicaments molt valuosos en diversos trastorns venosos. En realitat, flavones i antocians són molt semblants entre si, però també existeixen peculiaritats diferents. Els flavonoides que interessin en Farmacologia, per ara, no són gaires; però les investigacions tant químiques com farmacològiques van augmentant en interès.

De característiques farmacològiques molt variables, de moment, els que més interessin són els que incideixen en els trastorns venosos. S'han descobert efectes molt favorables en els flavonoides en experiències sobre el conill porquí. Destaquen, així mateix, els seus efectes sobre les úlceres gàstriques, descoberts fa molts anys pels metges holandesos Revens i Nalemans i, més tard, els efectes antihemorràgics, demostrats pels investigadors xinesos en espècies pròpies del país. Entre les més importants accions a destacar, figuren la disminució de la permeabilitat i resistència capil·lar, posades de manifest com a les típiques accions de la vitamina P. Posseeixen clares accions antioxidants i antiinflamàtories i també de protecció contra diferents tipus de radiacions. Per últim, sembla ser que posseeixen també efectes estrogènics molt intensos.

Com a mostra de l'interès despertat, direm que diversos derivats flavònics (l'hesperiol, el rutòsid i d'altres) ja s'aïllen per tones en les plantes que els contenen, principalment a Polònia, i contribueixen al tractament de diverses afeccions o estats patològics.

Entre les plantes més interessants d'aquest grup, hi ha el *Crataegus oxiacanta*, planta molt poc tòxica i que s'empra també en el ralentiment de les contraccions cardíaques (valeriana del cor). El *Polygonum fagopyron*, o blat negre, és una gran font per a l'obtenció del quercitol. Posseeix fortes accions de vitamina P, encara que és lleugerament tòxic. La *Hamamelis virginiana* i la *Gingko viloba*, amb els seus flavonoides quercitol, miristicol i kampferol, produeixen dilatacions sobre les fibres llises i les artèries i afavoreixen la permeabilitat capil·lar.

**Els antocians.** Són molt semblants als anteriors, amb els quals tenen propietats químiques i farmacològiques comunes. La planta més important és el *Vaccinium myrtillus*, que conté fins a un 15 % per cent de derivats. És molt freqüent en molts països d'Europa. També amb propietats molt marcades de la vitamina P, actua contra els trastorns vasculars en raó dels fenòmens bioquímics que condueixen a la regeneració de la púrpura retiniana. També actua en la disminució de la permeabilitat i la resistència capil·lar. En els diabètics, disminueix la proporció de glicoproteïnes en la perifèria dels vasos capil·lars. Entre les plantes més importants pel seu contingut en antocians hi ha les Ribes i el *Ruscus aculeatus*, que a més actuen en l'augment de l'agudesia visual.

## ANTIBIÒTICS

En aquest apartat ens referirem exclusivament als procedents de les plantes superiors, o sigui les Fanerògames. La primera acció antibiòtica de les plantes va ser descoberta a la bardana (*Lapa maior*, l'*Arctium lapa* de Linneo). Va ser utilitzada antigament per Dioscòrides com a tòpica i, en el s. XIX, es va usar en la dermatosi, la furunculosi, la sífilis i d'altres malalties i, si-

gui cert o no que la primera acció antibiòtica de les plantes superiors fos deguda a la bardana, el que és molt segur és que els coneixements que es tenen de les accions antibiòtiques de les plantes són deguts a diverses investigacions científiques portades a terme sobre altres espècies, a partir de la meitat del s. XX. Però caldria puntualitzar molt bé el concepte d'antibiòtics, sobretot si ens referim als procedents de les plantes superiors, deixant de banda les Criptògames o els productes de síntesi. Existeixen diverses definicions. El Professor Mascherpa, ja desaparegut i molt conegut a Barcelona, deia que els antibiòtics eren "*substàncies químiques originades en el metabolisme de diferents òrgans vegetals i que generalment són microorganismes, o bé productes de síntesi les estructures químiques dels quals són afins a certs productes naturals*". Aquesta definició no exclou les plantes superiors. En realitat, com va dir Waskman: "*Els antibiòtics són substàncies oposades a la vida*". Naturalment, es referia a la vida dels agents infecciosos, cosa que tampoc no exclou les plantes. I és a partir de la meitat del segle passat que realment s'obren aquestes investigacions a accions ja perfectament comprovades.

En joc entra també l'estructura química dels antibiòtics, que és precisament l'argument principal a seguir en aquestes investigacions. Minchin, Dombay i Ulatocovich, el 1946, van assenyalar l'acció antibiòtica sobre *Bacillus coli*, *Bacillus ebert*, el paratífic i el disenteric, si bé van ser precedents les investigacions de Lemán sobre el *Paramecium candidum* i les de Fleury i altres, també sobre l'Ebert i altres gèrmens. Cavallito i Bailey, el 1946, havien observat l'acció antibiòtica sobre l'estafilococ i l'estreptococ.

En el nostre país, el 1954, García Valdecasas i Cañadell van investigar els diferents mitjans en què podrien trobar-se els antibiòtics. Van assajar un extracte hidroalcohòlic evaporant a 40°C per a la separació de l'alcohol i van trobar que aquest extracte diluït a 1 % era actiu sobre el colibacil, i que l'activitat continuava després d'extreure amb èter o èter de petroli. Van demostrar que el principi actiu és hidrosoluble, però que el tractament amb altres dissolvents inactiva l'extracte. Mascherpa, en espècies de ranunculàcies, va demostrar l'activitat de l'anemonina i la protoanemonina, per a comparar l'activitat o les diferències entre uns i altres antibiòtics. Per a l'anemonina, va fixar un valor de 4 per *Staphylococcus aureus* i de 3 per *Staphylococcus hemolyticus*. Per a la xeirolina, els valors van ser de 2 i 2 respectivament; per a l'alicina, de 3 i 2, i per a l'àcid p-sòrbic, la datisceïna i la crepina, d'1 i 0. Nosaltres, de la nostra banda, en el *Ranunculus bulbosus* amb extractes salins de pH 5,6, vam mostrar gran activitat sobre *Staphylococcus aureus*, *B. coli* i *B. ebert* i més encara en *R. tuberosum*, en experiències realitzades en el 1950.

Des d'aleshores fins ara, són moltes les investigacions que s'han fet, però es demostra una cosa que és evident. La diversa activitat antibiòtica de les plantes superiors depèn de la seva naturalesa química. Així, per exemple, l'arcticina és una lacto-

na; la datisceïna, una flavona, l'anemonina, una quinona, etc. Però l'activitat depèn no només de la naturalesa química dels diferents antibiòtics, sinó també de la classe d'extractes que es preparin, cosa molt important sota els punts de vista farmacològic i farmacèutic.

## ANTINEOPLÀSTICS

La farmacoteràpia anticancerosa no s'ha d'identificar amb l'acció antimitòtica, reservada als agents que, "com verins del fus", només actuen sobre la mitosi. A part d'aquests, hi ha els antimitòtics alquilants, altres antimetabòlits i els productes hormonals esteroides amb els quals poden comparar-se pels seus mecanismes d'acció.

L'any 1932, Dustin, de Bèlgica, va descobrir amb la colquicina, alcaloide del còlquic, la propietat d'actuar sobre els cromosomes situats a la placa equatorial a punt d'originar cèl·lules noves. Tot i aquesta propietat mitòtica descoberta per Dustin, amb mecanisme poc clar, l'activitat sembla lligada a la presència d'un cicle topolònic. Comprovades les accions de la colquicina, aviat va ser descartada per la seva elevada toxicitat, però aquest descobriment va obrir el camí a noves investigacions. Es van investigar i es continuen investigant altres moltes plantes que no citarem, però posarem algun exemple: la pervinca (*Chatarante rosens*), que s'emprava pels seus alcaloides hipoglucemians, va mostrar més tard la seva activitat com a fàrmac antineoplàstic. En els eupatoris, amb els seus alcaloides euparina i eupatorina i alguns flavonoides, també es van mostrar activitats antineoplàstiques, a banda de les seves altres propietats terapèutiques, entre altres, les que fan referència als trastorns venosos i capil·lars ja descrits.

Però assenyalarem una important via d'investigació moderna en aquests compostos d'origen natural (ens referim als taxoides d'origen vegetal). És la iniciada a França per científics francesos, com Mme. Guerite-Voegien, primer amb la *Taxus baccata*, encara que aquesta planta té accions tòxiques. Però aquests productes constitueixen una nova classe de fàrmacs antineoplàstics. Els taxoides estan representats pel Paclitaxol (Taxol A) i el Docetaxol (Taxotera B), emprats en el càncer de mama i ovaris i que són igualment actius. Dels taxoides, s'ha passat per una fase de semisíntesi per a arribar a la síntesi total i a la determinació de les seves estructures químiques. Posteriorment, per procediment bioquímic, s'ha mostrat la interacció entre els taxoides i la tubulina, un dels seus receptors cel·lulars.

F. Lavallo, també a França, aconsegueix nous avanços en la quimioteràpia antitumoral, ja que descobreix noves estructures i nous mecanismes d'acció, primer en un arbre xinès com la camptotecina (CPT), i mostra una molècula antitumoral amb un mecanisme d'acció original: la inhibició específica de l'ADN-topoisomerasa (Tipus I). Les topoisomerases són els enzims que garanteixen la bona topologia de l'ADN. Després de la replicació,

la recombinació i la reparació, la Topo I talla transitòriament una sola part de l'ADN. Seguidament el tros intacte de l'ADN induïx la modificació investigada de l'ADN. Els treballs de Lavallo demostren la importància que té passar d'un producte natural, com és la camptotecina, a diversos derivats semisintètics o sintètics amb la demostrada activitat antineoplàstica.

J. Pierre, a França, va estudiar la regulació de la transmissió del senyal mitogènic en la cèl·lula amb els efectes inhibidors de l'activitat proteïna-tiroxina-quinases, i aquests efectes inhibidors van ser d'origen natural, com la genisteïna, l'erbastatina, l'harmonicina i d'altres, per a arribar posteriorment a l'obtenció, com en casos anteriors, de productes científics.

A banda de tot el que s'ha exposat, diguem també que les fibres vegetals mostren accions antibiòtiques, però per ara el seu ús se centra més en l'alimentació que en la medicació, segons múltiples experiències portades a terme als Estats Units, per l'Institut Nacional del Càncer, en individus sotmesos a diferents tipus de règims alimentaris.

## ESTRÒGENS

Els estrògens o folliculines vegetals són substàncies que fan aparèixer l'estre en la rata castrada. Curiós, per no dir casual, va ser els seu descobriment en algunes espècies vegetals. Fa més de trenta anys que Setchell, de la Universitat de Cincinnati, va trobar per primera vegada en l'orina de l'home, un estrogeu desconegut, i va suposar que era una nova hormona. Però les investigacions posteriors van demostrar que era un producte vegetal modificat per bacteris intestinals. Més tard, van ser descoberts més de vint productes semblants als estrògens que eren derivats d'espècies vegetals. Assajats els extractes de les plantes, es va veure que diverses espècies, del gènere *Salix* i d'altres, contenien estradiol. A la regalèssia, Costello i Lynn van mostrar aquesta activitat estrogènica, l'any 1950, en la fracció insaponificable dels extractes alcohòlics, i Mme. Poinet i els seus col·laboradors, el 1958, van trobar substàncies actives extraïbles amb l'èter del petroli. El famós ginseng, considerat antigament com a veritable panacea universal, com a tònic en el cansament físic i moral i les malalties psíquiques, també ha demostrat tenir activitat estrogènica.

Gairebé tots els estrògens vegetals estudiats pertanyen químicament a les flavones i isoflavones. Són convertits per la fermentació microbiana en el metabòlit "equal" descobert en la primera meitat del segle XX; i com més estrogeu vegetal sigui ingerit, més gran era la presència de l'equal.

## EL COLESTEROL

Per a lluitar contra el colesterol, responsable de l'arterioesclerosi, només hi ha dos camins a seguir. Un, per ara el més important, és el règim alimentari orientat a determinar la pro-

porció de greixos continguts en els aliments. Aquests greixos són de tres tipus: saturats, continguts en els animals excepte en el peix, que fan augmentar el colesterol; els poliinsaturats, que per contra, el disminueixen, i els monosaturats, com l'oli d'oliva, que no el modifiquen.

Són rics en greixos poliinsaturats diversos productes vegetals com la soia, la carbassa i altres que han demostrat ser actius en la disminució d'accidents vasculars. I així, Grande Covian, en treballs realitzats durant dos anys, a Los Angeles, amb individus sotmesos a diferents tipus de dietes alimentàries, va demostrar molt clarament una notable influència en la disminució dels accidents cardiovasculars.

Hi ha diverses plantes amb aquestes accions contra el colesterol. No les citaré, però en posaré algun exemple. El famós all (*Allium sativum*), que ha demostrat diverses propietats terapèutiques en diverses malalties, com a bactericida, com vermífug, contra la tuberculosi i la gangrena, i altres. Posseeix acció contra el colesterol, a causa dels aminoàcids amb sofre que conté, els S-metil i S-alicilcisteïna, i ha estat demostrat tant *in vivo* com *in vitro*. El mecanisme d'acció consisteix en la transformació de l'acetat de colesterol pel fetge. Però, no obstant això, el seu ús no està encara generalitzat i, encara que és de gran valor farmacològic, requereix moltes investigacions o assaigs.

El mateix podríem dir del ginseng de les araliàcies i altres espècies del mateix gènere. De composició química complexa i no del tot declarada, amb accions farmacològiques i diverses aplicacions terapèutiques, la seva acció sobre el colesterol és, tal vegada, la més important. El seu mecanisme és molt similar al de l'esterol i la niacinamida, el que significa una interferència a nivell de l'absorció intestinal amb disminució del colesterol a la sang, que afecta la seva biosíntesi hepàtica.

## LA INVESTIGACIÓ CIENTÍFICA EN LES PLANTES

Continuariem parlant sense poder acabar si ens proposéssim assenyalar més aspectes de les plantes, sigui per la naturalesa o el valor dels principis actius, pels tipus de malalties cap a les quals van dirigides les seves accions farmacològiques o per les seves aplicacions terapèutiques. Perquè la realitat és que avui, amb el progrés de la química, la farmacologia, la fisiologia, etc., gairebé no existeix òrgan o sistema fisiològic de l'home al qual no arribin les virtuts medicinals de les plantes. Per exemple, un dels sistemes als quals més tard ha arribat l'ús terapèutic de la fitoteràpia, ha estat l'urollògic. En efecte, el nostre acadèmic el Dr. Solé Balcels, en els seu discurs d'ingrés a l'Acadèmia, el dia 27 d'abril de 1997, afirmava l'especial predicació que ha tingut la Fitoteràpia en l'ús d'algunes espècies medicinals, com el *Pigeum africanum*, *Serenoa repens* o altres, en els seus efectes antiinflamatoris i anti-eczematosos, a les quals jo afegeixo en aquest moment, altres plantes com l'*Epilobium passiflora*, en trastorns prostàtics, o l'*Echinacea angustifolia*, en la prevenció d'infeccions urinàries.

Per això, i perquè crec que ja hem dit suficient, desitjo parlar de la investigació científica en les plantes medicinals, com a conseqüència del desenvolupament de ciències ja citades, fent prèviament atenció en els mitjans tècnics que fan possibles les actuals investigacions.

Així, entre aquests mitjans en citarem només alguns, deixant a banda tècniques més antigues: la cromatografia, en totes les seves formes (columna preparativa, capa fina, etc.), que permet la separació i la identificació dels principis actius; l'espectrometria de masses, l'avantatge de la qual consisteix en el fet que permet treballar amb molt petites quantitats de mostra; l'espectroscòpia (violeta i infraroja); la ressonància magnètica nuclear, molt poc usada per la seva complicació i dificultats, i altres tècniques que, com les anteriors, presenten nous mitjans i sistemes de treball.

Però així mateix, i malgrat aquestes possibilitats i avantatges, la investigació en les plantes presenta diverses dificultats, com les següents: 1) dificultats en el subministrament de matèria primera (plantes escasses o de difícil adquisició); 2) definició correcta de la planta que interessa, quant al seu origen botànic, que no admet dubtes ni errors; 3) seguretat en la varietat biològica de l'espècie; 4) naturalesa dels extractes (aigua, alcohol, èter de petroli, etc.), per a assegurar la presència qualitativament i quantitativament, del principi o principis actius; 5) la freqüència amb què aquests principis tenen diferència qualitativament i quantitativament; 6) durant els processos de separació, les possibles pèrdues de la seva activitat biològica degudes a la seva inestabilitat, i també als fenòmens sinèrgics o additius, a causa de la coexistència de diversitat de compostos.

Aquestes dificultats, sobretot les dues últimes, són les que obliguen, en els treballs d'investigació, a l'ús de cribratges (*screenings*) de tres tipus: *químic*, *farmacològic/biològic* i *etno-farmacològic*. Són necessaris, malgrat que diversos investigadors estimen que les plantes ja han estat estudiades sobradament i que moltes investigacions modernes obtindrien només resultats teòrics o científics, però no nous medicaments. Gran error, ja que, durant les últimes dècades, s'ha avançat molt en el descobriment de nous principis, tant si són actius com no, i, si ho són, del tipus d'activitat. És forçós que la investigació sigui correcta i s'estandarditzin els mètodes, amb base i resultats perfectament comprovats i, naturalment, les tècniques que s'emprin en la investigació.

## 1. CRIBRATGE FITOQUÍMIC

És aquest un mètode que, davant de tot, ha de ser ràpid, còmode i senzill. És de caràcter selectiu i es basa, com a assajos preliminars, en la utilització de diferents extractes (aquosos, alcohòlics, etc.) per a la identificació dels grups químics majoritaris, cosa que servirà d'orientació en les investigacions poste-

riors. El procés de cribratge no es limitarà forçosament al descobriment i identificació de compostos determinats, perquè el mètode pot dirigir l'atenció cap a d'altres compostos que són inactius.

En medicina clàssica i tradicional, els remeis curatius es preparen per extracció amb aigua, aspecte generalment deixat de banda pels químics, que prefereixen habitualment treballar amb dissolvents orgànics. S'eviten els extractes aquosos per la complexitat i les dificultats de maneig, però malgrat això, lògicament són extraïbles amb aigua, perquè la utilització d'altres dissolvents pot, en ocasions, portar una pèrdua de l'activitat farmacològica.

Els mètodes es basen en la preparació d'extractes aquosos per a la caracterització dels principis actius, la filtració en gel de Sephadex i l'extracció amb els dissolvents orgànics, que a més facilita informació sobre la seva estabilitat en mesura molecular i polaritat.

És molt important que el cribratge fitoquímic es dugui a terme amb certa quantitat de material, cosa que facilita comparacions objectives. Però cal tenir en compte que, a causa de la variació inherent a la naturalesa, els resultats dels assajos han de repetir-se en diferents individus de la mateixa espècie i procedents de diferents localitzacions.

## 2. CRIBRATGE FARMACOLÒGIC

És un mètode que igual pot utilitzar-se en plantes recolectades, cultivades o bé sobre un grup de plantes que s'utilitzen freqüentment només en una àrea geogràfica concreta o en complexos culturals. Per a aquests assajos farmacològics s'empren generalment, com a animals d'experimentació, rates i ratolins. En el mètode original, anomenat també cribratge hipocràtic, es monitoritzen fins a 53 paràmetres. Per no citar més que els importants, hi ha els que es refereixen a *decreixements de l'activitat motora* (disminució de la respiració en la rata, dispnea, respiració de Cheine-Stokes, analgèsia, atàxia i altres); *increments de l'activitat motora* (respiració en la rata, tremolors dèbils o forts del cos, convulsions tòniques o clòniques, erecció forta o dèbil de la cua, exoftàlmia, ptosi palpebral, augment o disminució pupil·lar, nistagmes, etc.); *cromodiarrees* (orelles blanquinoses, hiperèmia, cianosi, metacراسى, fasciculació, espessa salivació aquosa, erecció pilomotor, micturició); *estereotip* (desorientació, posició estatal, priòasme, etc.), temperatura rectal i pes del cos, entre altres coses.

Però en la pràctica no és necessari experimentar els 53 paràmetres que poden reduir-se molt, segons els casos o resultats i també acoblar-se amb la determinació de la DL-50.

En el futur, l'cribratge biològic/farmacològic predominarà sobre el químic, i es faran servir assajos més sofisticats, com per exemple proves enzimàtiques. És també convenient comparar els resultats amb patrons per a evitar valoracions subjectives.

### 3. CRIBRATGE FITOFARMACOLÒGIC

L'etnofarmacologia es defineix com a l'exploració científica dels agents biològics que, en d'altres temps i diversos llocs, van ser usats per l'home. Es fonamenta en les descripcions de la utilització com a remeis curatius emprats pels indígenes segons estudis realitzats per antropòlegs i etnobotànics, principalment. Les identifications botàniques correctes unides als estudis fitoquímics i farmacològics són els que constitueixen la base d'aquest tipus de cribratge. Encara que la botànica, la química i la farmacologia són les disciplines necessàriament emprades, això no elimina el paper que altres ciències poden desenvolupar. El resultat final serà la determinació de la validesa o la invalidació dels remeis utilitzats, sigui a través de l'aïllament de substàncies actives o de les que resulten dels assajos farmacològics.

També cal tenir en compte que, en relació amb els remeis o medicaments tradicionals que s'administren en forma de productes complexos, és necessari esbrinar les possibles interaccions entre fàrmacs diferents, o entre els fàrmacs i l'alimentació, i prendre en consideració la possible existència d'efectes antagònics o sinèrgics entre uns i altres productes.

La investigació etnofarmacològica sobre aquests remeis tradicionals ha de ser prèvia a la química o, en tot cas, ser simultània per a arribar a l'aïllament dels principis actius. També cal tenir en compte que aquests assajos han de dur-se a terme en els diferents extractes aquosos, infusions, macerats, etc., és a dir en les mateixes formes en què foren utilitzades pels pobles aborígens, sense oblidar les determinacions de toxicitat i l'efectivitat o innocuïtat dels productes que es van utilitzar com a remeis medicamentosos.

En el valor dels medicaments han de ser tingudes en compte les malalties o els seus símptomes, cosa forçosament necessària perquè totes les investigacions portades a terme siguin realment valorables.

#### LA FARMACOLOGIA CLÍNICA EN LES PLANTES

En la investigació científica de les plantes, estimo que tenen gran valor els diferents assajos que hem descrit. Però és necessari conèixer i valorar que existeix una farmacologia clínica d'importantíssim paper en aquestes investigacions. És forçós plantejar una qüestió prèvia. És a dir, ens acontentem amb el fet que la fitoquímica aïlli els principis actius i la determinació

de les seves estructures? I, també, n'hi ha prou amb les investigacions farmacodinàmiques? En tot cas, admitem que, tant les unes com les altres, constitueixen de per si unes etapes diferents, però no una prioritat. Només quan la investigació clínica presenta resultats prometedors es fan forçoses les altres investigacions i la seva possible utilització. És en relació amb aquest fet que les investigacions etnofarmacològiques de les que hem parlat assoleixen els seu valor.

Reiterant el manifestat per l'Organització Mundial de la Salut sobre la necessitat de donar importància a les investigacions científiques en les plantes de molts països, totalment desconegudes, cal considerar moltes plantes com a possibles addicions a la llista de medicaments essencials de la pròpia O.M.S., una vegada coneguda i demostrada clínicament l'eficàcia medicamentosa de les diverses espècies estudiades. I sigui o no la farmacologia clínica prèvia o posterior a les altres investigacions, té això un valor inapreciable i imprescindible, si volem valorar com ho mereixen les plantes en aquesta Medicina Verda.

Cert és que tant la fitoquímica com la farmacodinàmica tenen per se un valor incalculable, acadèmicament i científicament parlant. Però la investigació d'una planta o d'una droga, utilitzant exclusivament els esmentats mitjans, pot comportar pèrdues de temps i de recursos si no es demostra que les plantes medicinals assajades prèviament posseeixen una certa activitat farmacològica, amb un potencial terapèutic. Quan la farmacologia clínica ens mostra resultats prometedors, aleshores és lògic que la fitoquímica i la farmacodinàmica siguin ja unes vies d'investigació, no només extensives, sinó clarament positives quant a garantir la presència d'un nou medicament. Són apreciacions en clínica, que antigament no es prenen en consideració.

En resum i per a acabar: tot el que s'ha exposat, tal vegada massa llarg per a ser escoltat però que estimo curt per les moltes més coses que podríem assenyalar sobre aquest tema, ho crec no obstant això suficient per a demostrar l'extraordinària importància que actualment té aquesta part de la terapèutica.

Queda molt per fer i per investigar en aquest immens tresor que oculta la naturalesa, cap a l'obtenció de nous medicaments, tant d'origen natural, com, fins i tot, semisintètics. Els temps futurs ho demostraran.

I acabo amb dues sentències de l'antiga medicina. Una és d'origen grec i diu: "Vis medicatrix natura" (la força mèdica de la naturalesa). L'altra és de Paracels: "La naturalesa atrau les malalties, però també les cura". Aprofitem-nos-en.