

PERSPECTIVES EN L'ESTUDI DE NOUS PRODUCTES NATURALS AMB ACTIVITAT FARMACOLÒGICA, BIOLÒGICA I/O TERAPÈUTICA

Carles Codina* i Jaume Bastida *

Rebut: febrer 1984

SUMMARY

Perspectives on the research of new natural products with pharmacological, biological and/or therapeutical activity

The research of new natural compounds can be considered in many cases as a feasible alternative to the organic synthesis of either more active and specific pharmaceutical products, or ones without secondary effects. The phytochemical and pharmacological screenings, by means of which plant and animal extracts are tested for different kinds of biological activity, have been responsible for the discovery of these compounds. However, some of these substances have been finally discarded because of their toxicity, and others have not been isolated, purified or chemically identified yet. A careful methodology is certainly needed to attain reliable results.

In this article an updated review of the knowledge in the natural products field is given. At the same time, a work program that can be used as a pattern to carry out a research for new compounds with pharmacological, biological and/or therapeutical activity from our flora is suggested.

INTRODUCCIÓ

La química orgànica i els organismes vius són les dues fonts de molècules noves, i per tant de substàncies medicamentoses noves. Fins a començaments d'aquest segle els medicaments eren extrets tan sols de la natura; no obstant això, el desenvolupament de la química orgànica fou el responsable que els compostos de síntesi proliferessin ràpidament i que el percentatge relatiu dels medicaments d'ori-

gen natural minvés. Així i tot, actualment, els productes naturals continuen acomplint un paper predominant en quimioteràpia, no tan sols perquè molts d'ells s'utilitzen sense cap modificació o com a primera matèria per la semisíntesi de productes farmacèutics, sinó també perquè serveixen de molècules model per a la síntesi. Dit d'una altra manera, la natura de la molècula natural, sovint inesperada, serveix de punt de partida per a la concepció i construcció d'estructures moleculars ori-

* Departament de Fisiologia Vegetal. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona. Av. Diagonal, s/n. 08028 Barcelona.

ginals les quals, freqüentment, donen lloc a substàncies més actives i/o específiques.

Es calcula que del 40 al 45 % dels medicaments actuals són d'origen natural o directament derivats de molècules naturals, i les principals fonts d'aquestes molècules actives són els metabòlits secundaris elaborats pels vegetals i els microorganismes (BRAEKMAN & DALOZE, 1983).

En el cas de les plantes, i des del punt de vista fisiològic i genètic, els anomenats compostos secundaris són enigmàtics, pel fet que, per un costat, es presenten tan sols en algunes espècies, a vegades en determinades cèl·lules, teixits o òrgans, sense que la seva presència o absència representi, respectivament, cap avantatge ni inconvenient per a les espècies que els produeixen, i d'altra banda, la seva biosíntesi es realitza en un moment concret del cicle ontogènic de la planta, en un procés derivat del seu metabolisme primari (SERRANO, 1974, 1975).

Actualment es coneixen uns 10.000 metabòlits secundaris de baix pes molecular, però, a més a més, hi ha un nombre desconegut de proteïnes, polisacàrids i d'altres polímers que poden ésser considerats igualment com a productes secundaris puix que no tenen una funció metabòlica definida o, almenys, fins ara coneguda (SWAIN, 1977). La majoria d'aquestes substàncies són d'origen vegetal, encara que se n'han trobat moltes en bacteris, algunes en els invertebrats i molt poques en els cordats.

En el regne vegetal aquesta varietat tan gran de compostos secundaris ha exercit un paper molt important al llarg de l'evolució, ja que són a les plantes per mantenir la seva integritat davant els competidors, depredadors i agents patògens, tot proporcionant, així, la variabilitat necessària perquè es dugui a terme el procés de la selecció natural i l'adaptació dels organismes als medis ambientals canviants (BELL, 1980). Entre totes aquestes substàncies, s'hi troben les que presenten activitat allelopàtica, els compostos irritants i dissuasius, les fitoalexines, etc., totes elles amb una activitat biològica determinada i específica.

L'ESCOMBRATGE COM A PUNT DE PARTIDA

No obstant això, des del punt de vista farmacèutic, l'interès pels productes na-

turals és centrat en la recerca de nous principis terapèuticament actius que contribueixin a millorar els remeis curatius actuals contra les malalties que pateix l'home (FARNSWORTH, 1973).

Aquesta recerca sistemàtica de noves drogues, que es concreta en els processos de screening (escombratge) fitoquímics i farmacològics, ha estat molt intensa els darrers 20-30 anys, malgrat que, lamentablement, tan sols s'ha dut a terme en alguns països arreu del món. Així, segons les dades de FARNSWORTH & BINGEL (1977), mitjançant la realització d'aquests escombratges, i d'acord amb la informació bibliogràfica corresponent a l'any 1975, es descobriren 1.650 nous compostos, mentre que fins aleshores ja es coneixia l'estructura de 3.077, tots ells obtinguts de les plantes superiors, és a dir, de les gimnospermes i angiospermes (taula 1). Així mateix, dels altres grups de plantes, i

TAULA 1. Nombre de compostos aïllats de plantes superiors (segons les dades bibliogràfiques fins al 1975).

<i>Grup de plantes</i>	<i>Nous</i>	<i>Prèviament coneguts</i>
Monocotiledònies	97	277
Dicotiledònies	1.504	2.579
Gimnospermes	49	221
TOTAL	1.650	3.077

amb referència a la mateixa data, s'obtingueren 749 nous compostos, a més a més dels 888 ja coneguts (taula 2). En total, doncs, de les diferents classes d'organismes, 2.399 substàncies s'aïllaren i caracteritzaren químicament per primera vegada, mentre que de les altres 3.965 ja es coneixia la seva natura química.

TAULA 2. Nombre de compostos aïllats de plantes inferiors i organismes marins (segons les dades bibliogràfiques fins al 1975).

<i>Grups de plantes i animals</i>	<i>Nous</i>	<i>Prèviament coneguts</i>
Pteridòfits	29	90
Briófits	17	32
Líquens	14	44
Fongs i bacteris	479	523
Organismes marins	210	199
TOTAL	749	888

D'aquests productes naturals obtinguts de les plantes superiors, 325 compostos d'estructura coneguda han donat mostres de tenir una, o més d'una, activitat biològica i/o farmacèutica, motiu pel qual són considerats, en principi, interessants pel seu possible ús com a drogues. D'aquests 325 compostos, 93 són nous i, com era d'esperar, la majoria són alcaloides (73), un dels grups de principis actius de major varietat i potencial farmacològic, i emprats ja, encara que empíricament, per l'home des de la més remota antiguitat (CODINA & VILADOMAT, 1983). Tal com s'indica a la taula 3, després dels alcaloides hi figuren els sesquiterpens (47) i diterpens (26), saponines triterpèniques (22), aglicons triterpènics i flavonoides (18), esterols (17), cumarines i quinones (15), etc.

Així mateix, a la taula 4 són resumits els diferents tipus d'activitats biològiques d'aquests 325 compostos abans esmentats. Hi figuren en primer lloc diverses classes d'agents quimioteràpics (antibacterians, antiprotozoaris, antifúngics i antivirals),

seguits dels inhibidors tumorals i agents citotòxics, antiinflamatoris, promotors tumorals i/o cocarcinògens, hipocolesterolèmics, hipoglicèmics, etc.

Aquestes dades, referides a l'any 1975, òbviament han augmentat els darrers anys amb el descobriment de nous productes naturals d'estructures químiques diverses i amb activitats farmacològiques molt variades, però són prou orientatives de com es distribueixen aquests compostos entre els diferents tipus d'organismes i de quines són les principals activitats que hi han estat trobades. Així mateix, entre totes aquestes dades manquen moltes referències relatives a determinades activitats biològiques interessants trobades en diferents extractes vegetals, dels quals, però, encara no s'ha pogut aïllar o identificar el(s) seu(s) principi(s) actiu(s).

D'altra banda, cal significar que existeixen una sèrie de productes naturals amb una activitat farmacològica determinada, que semblaven oferir esperances per poder-se aplicar clínicament, però que han

TAULA 3. Distribució dels diferents tipus de productes naturals d'origen vegetal biològicament actius, segons llur naturalesa química.

<i>Tipus de compost</i>	<i>Total</i>	<i>Nous</i>	<i>Prèviament coneguts</i>
Alcaloides	73	24	49
Sesquiterpens	47	19	28
Diterpens	26	12	14
Saponines triterpèniques	22	2	20
Triterpens	18	5	13
Flavonoides	18	2	16
Esterols	17	7	10
Cumarines	15	1	14
Quinones	15	4	11
Monoterpens	13	1	12
Simarubòlids	9	8	1
Àcids fenòlics	8	2	6
Aminoàcids	8	0	8
Lignans	6	2	4
Compostos carbocíclics	5	0	5
Derivats benzènics	4	2	2
Àcids grassos i èsters	4	1	3
Isotiocianats	2	0	2
Tiofens	2	0	2
Sulfits	2	0	2
Nitroderivats	2	0	2
Fenilpropanoides	2	0	2
Saponines esteroidiques	2	0	2
Cardenòlids	2	0	2
Cianoderivats	1	1	0
Naftalens	1	0	1
Xantones	1	0	1

TAULA 4. Distribució de productes naturals d'origen vegetal segons el tipus d'activitat biològica.

<i>Tipus d'activitat</i>	<i>Nombre</i>	<i>Tipus d'activitat</i>	<i>Nombre</i>
Activadors del SNC	14	Citotòxics	49
Analgesics	8	Colerètics	5
Anorèxics	2	Colinomimètics	1
Antiarrítmics	2	Dissuasoris d'insectes	1
Antiazotèmics	1	Diurètics	4
Antibacterians	30	Espasmolítics	7
Anticonvulsius	3	Espermicides	3
Antiemètics	1	Estimulants uterins	1
Antifertilitat	4	Gonadotròpics	1
Antifúngics	28	Hipocolesterolèmics	22
Antihelmíntics	5	Hipoglicèmics	13
Antihemorràgics capilars	2	Hipotensius	8
Antihepatotòxics	3	Inhibidors tumorals	63
Antihistamínics	4	Immunosupressors	1
Antiinflamatoris	32	Insecticides	2
Antimicoplàsmics	2	Millorants de la psoriasi	1
Antiprotozoaris	30	Promotors tumorals	25
Antitusius	3	Teratògens	6
Antiulcerosos	12	Toxines vegetals	12
Antivirals	8	Vasodilatadors	1
Cardiotònics	1	Vasodilatadors coronaris	1
Cardiovasculars	5	Verins de peixos	1
Catàrtics	1	Miscellani	7

estat descartats a causa de la seva toxicitat, manifestada en les corresponents proves preclíniques amb animals d'experimentació, prèvies al seu ús i comercialització. D'entre aquestes substàncies es poden citar l'àcid aristolòquic (KUPCHAN & DOSKOTCH, 1962; ANGELES *et al.*, 1970; KOMATSU *et al.*, 1973), l'emetina (JONDORF *et al.*, 1971; ISRAEL *et al.*, 1974, (+)-tetrandrina (GRALLA *et al.*, 1974), tilocrebina (GELLERT & RUDZATS, 1964), nitidina (ZEE-CHENG & CHEN, 1975; WALL *et al.*, 1976), talicarpina (KUPCHAN *et al.*, 1963; CREAVER *et al.*, 1975; KURUDA *et al.*, 1976) i camptotecina (WALL *et al.*, 1966; SCHAEPPPI *et al.*, 1974), tots ells presumptes compostos potencialment anticancerigens i/o citotòxics.

LA METODOLOGIA ADEQUADA, UN FACTOR DECISIU

El descobriment de noves drogues amb activitat biològica i/o farmacològica va íntimament lligat amb la qualitat de la metodologia utilitzada, motiu pel qual en tot procés d'escombratge cal considerar com a essencials els criteris de: *a*) selectivitat, la qual ha d'ésser elevada per tal de limitar el nombre de posteriors avalua-

cions; *b*) sensibilitat, la qual també ha d'ésser elevada per a poder detectar baixes concentracions de principis actius, i *c*) especificitat, necessària per tal que els assaigs siguin insensibles a la gran varietat de compostos inactius. A més a més, aquesta metodologia ha d'ésser aplicable a materials de múltiples característiques (SUFFENES & DOURÓS, 1982).

En un programa d'escombratge, les plantes (o qualsevol altre tipus d'organisme que es vol investigar) es recollecten a l'atzar de diferents països o àrees geogràfiques, generalment sense tenir en compte llurs noms ni la seva posició taxonòmica (VILADOMAT, 1982). L'única informació addicional que es considera a vegades és la pròpia de l'espècie (biòtip, estat de desenvolupament, etc.), així com la relativa a les condicions ecològiques a les quals són sotmeses (pH del sòl, hàbitat, altitud, etc.), factors tots ells que poden exercir una acció sobre la producció i/o acumulació dels possibles principis actius que posteriorment puguin ésser aïllats i identificats químicament. Així mateix, en moltes ocasions cal assajar diferents parts de la planta (ex.: arrels, tiges, fulles, inflorescències, etc.) davant la possibilitat que el compost actiu estigui localitzat, o

es trobi en una gran concentració, tan sols en una d'elles (FARNSWORTH & KAAS, 1981).

No obstant això, alguns d'aquests escombratges es basen prèviament en la informació facilitada per la medicina popular, tradicional o folklòrica, l'avui anomenada «etnomedicina» (SPJUT & PERDUE, 1976). En aquests casos, però, i també en els anteriors encara que en menys proporció, sorgeix el problema de la correcta identificació de les espècies, que molt sovint pertanyen a zones geogràfiques llunyanes, la classificació de les quals pot donar lloc a confusions de nomenclatura i sinònimia. Afortunadament en aquest sentit, la International Association of Plant Taxonomy ha completat recentment l'*Index Nomenum Genericorum*, en el qual figuren tots els noms genèrics, tant els acceptats com els no acceptats (SUFFNES & DOUROS, 1982).

El procediment general a seguir en aquests processos d'escombratge consisteix primerament en la recollecció i assaig de les diferents espècies, i aquelles plantes els extractes de les quals presenten una determinada activitat farmacològica que sigui reproducible en alguns dels tests realitzats, es recollecten de nou en grans quantitats i són assajades per segona vegada. Si es detecta encara la presència d'algun material actiu, la planta és aleshores sotmesa als processos d'aïllament del(s) compost(os) actiu(s), i si aquest darrer extracte, en ser assajat de bell nou, encara presenta activitat, es procedeix aleshores a la separació dels principis actius, la seva purificació i determinació de la naturalesa i

TAULA 5. Etapes en un procés general d'escombratge.

1. Recollecció de les mostres
2. Obtenció dels extractes
3. Escombratge preliminar (pre-escombratge)
4. Recollecció dels extractes actius
5. Determinació de la fracció activa de l'extracte
6. Determinació de l'estructura química
7. Assaigs farmacològics i/o biològics
8. Reextracció per a l'obtenció a major escala del(s) principi(s) actiu(s)
9. Farmacologia pre-clínica
10. Proves clíniques

estructura químiques. La darrera fase d'aquest procés consisteix a realitzar els bioassaigs mitjançant animals d'experimentació, i les proves clíniques corresponents (CASSADY *et al.*, 1981). Tots aquests passos són esquematitzats a la taula 5 i la figura 1, mentre que a la taula 6 es comparen els avantatges i inconvenients dels assaigs *in vivo* i *in vitro*.

A l'hora de dur a terme un escombratge de plantes, o d'un altre tipus d'organisme, per cercar nous compostos biològicament actius, però, sorgeixen dificultats com, per exemple, no poder reproduir els efectes biològics manifestats inicialment per l'extracte vegetal, o no poder confirmar llur activitat en models animals. Així mateix, la preparació dels extractes vegetals en formes de dosificació adequades que permetin administrar a l'animal quantitats precises de l'extracte, o bé obtenir corbes

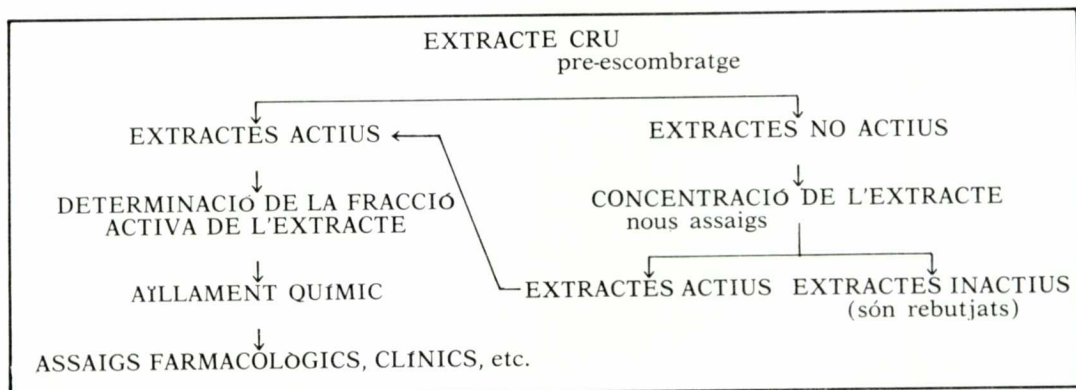


FIG. 1. Esquema del procediment general per a l'obtenció de nous principis actius.

TAULA 6. Comparació dels bioassaigs *in vivo* i *in vitro*.

<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
<p>AVANTATGES</p> <p>Dades concretes d'activitat sobre els organismes vius.</p>	<p>AVANTATGES</p> <ul style="list-style-type: none"> · Obtenció ràpida de dades. · Cost moderat. · Alta sensibilitat. · Mida petita de les mostres.
<p>DESAVANTATGES</p> <ul style="list-style-type: none"> · Obtenció lenta de dades. · Cost elevat. · Sovint poca sensibilitat. · Són necessàries grans mostres. 	<p>DESAVANTATGES</p> <ul style="list-style-type: none"> · Les dades obtingudes són tan sols <i>in vitro</i> · L'activitat pot no correspondre amb l'activitat <i>in vivo</i>.

dosi-resposta com les que s'obtenen normalment quan s'avaluen compostos químics purs, són també dificultats que fàcilment poden desanimar a l'hora de realitzar aquest tipus de recerca.

No obstant això, la tecnologia actual, i sobretot els mètodes de separació de substàncies, ha millorat significativament en moltes àrees de la investigació científica els darrers 10 anys (HOSTETTMANN, 1981). L'investigador disposa avui d'un gran nombre de tècniques cromatogràfiques preparatives, però la purificació i separació de quantitats relativament petites és encara un dels grans problemes a l'hora d'aïllar compostos, especialment quan es tracta de mescles complexes com són els extractes vegetals i d'altres materials biològics. D'altra banda, no existeix una tècnica universal que resolgui totes les dificultats pròpies de la separació de substàncies, sinó que totes tenen els seus avantatges i inconvenients. Generalment, els millors resultats s'obtenen per combinació de dos o més mètodes diferents. I quant a la identificació d'aquests productes naturals ja purificats, les espectroscòpies (UV, IR, SM, RMN, etc.) i l'anàlisi per raigs X són les principals tècniques actuals que permeten conèixer llurs estructures químiques.

UN EXEMPLE: ELS AGENTS ANTITUMORALS

Com ja ha estat dit abans, mitjançant la realització d'aquests escombratges s'estan descobrint nous principis actius, alguns dels quals ja tenen una aplicació terapèutica. No obstant això, és evident que de

tots els tipus de constituents descoberts i assajats biològicament, alguns dels més interessants són aquells que tenen activitats antitumorals i/o citotòxiques, i són els que, a més a més, presenten una major variació en nombre i en estructures químiques respecte d'aquells altres productes naturals amb qualsevol altra activitat biològica (CODINA & VILADOMAT, 1982).

No es coneix cap relació estructura-activitat ni l'existència de grups funcionals o sistemes cíclics en els constituents d'origen natural que pugui predir llur possible activitat anticancerígena (FARNSWORTH & KAAS, 1981). No obstant això, hi ha de 500.000 a 750.000 espècies vegetals, cada una de les quals sintetitza centenars de compostos orgànics que constitueixen una reserva potencial de nous inhibidors tumorals.

La recerca de les plantes superiors com a font de possibles drogues anticancerígenes començà als Estats Units el 1955, promoguda pel Cancer Chemotherapy National Service Center, pertanyent al National Cancer Institute (NCI), l'objectiu del qual era d'assajar experimentalment *in vivo* i *in vitro* un ampli espectre de constituents vegetals biològicament actius en un grup seleccionat de sistemes tumorals, amb la finalitat d'identificar aquells que tinguessin un valor potencial per al tractament del càncer en l'home. En aquest ambiciós projecte, a més a més de botànics de l'Agricultural Research Service i de l'U. S. Department of Agriculture, els quals col·laboraren en la recollecció i preparació de les mostres vegetals per a l'escombratge, s'incorporaren també diverses indústries i laboratoris farmacèutics, instituts d'investi-

gació, centres universitaris i científics en general (SCHEPARTZ, 1976).

Des d'aleshores, tan sols el NCI ha assajat aproximadament 114.000 extractes vegetals a la recerca de nous productes naturals anticancerígens (taula 7) (SUFFNES & DOUROS, 1982), i cal destacar els treball de Hartwell, abans cap de la secció de productes naturals de l'esmentat organisme, el qual trobà prop de 3.000 espècies de plantes que d'alguna manera foren utilitzades com a tractament contra el càncer (HARTWELL, 1967, 1968, 1969a,b,c, 1970a,b, 1971a, b,cd). A la taula 8 hi ha representada la distribució de l'activitat anticancerígena entre les plantes superiors, en la qual es comparen els gèneres, en lloc de les espècies, puix que indiquen millor el grau de diversitat química i morfològica entre els grups taxonòmics de plantes (BARCLAY & PERDUE, 1976). Aquest projecte, però, no es limita únicament a l'estudi de les plantes superiors, sinó que s'estén també al d'altres formes de vida. Així, per exemple, en el mateix programa de recerca del NCI (Drug Research and Development Program), s'han assajat al voltant de 150.000 cultius microbians (DOUROS & SUFFNES,

1978) i prop de 16.000 extractes d'origen animal, fonamentalment marí, dels quals aproximadament un 4 % han mostrat ser actius (taula 8).

Mitjançant aquest programa s'han aïllat fins ara més de 450 compostos diferents d'origen vegetal, els quals han donat senyals de tenir activitat antitumoral *in vivo* i/o *in vitro*. La majoria d'aquests compostos naturals pertanyen al grup dels tanins, esterols, àcids grassos, quinoides, iridoïdes, sesqui-, di- i triterpens, lignans, flavonoides, xantones, saponines esteroidiques i triterpèniques, cardenòlids, bufadienòlids, simarubòlids, ansamacròlids, proteïnes i una gran varietat de diferents tipus d'alcaloides (HARTWELL, 1976).

De tots aquests compostos actius, n'hi ha 6 que actualment es consideren com a candidats per a possibles proves clíniques (taula 9) (FARNSWORTH & KAAS, 1981). Almenys un d'ells, la maitansina, ha superat les proves de toxicologia pre-clíniques i sembla que ofereix expectatives de poder-se utilitzar per guarir malalties humanes com ara el càncer (BLUM & KAHLERT, 1978; CHABNER *et al.*, 1978; O'CONNELL *et al.*, 1978). Els altres cinc compostos es

TAULA 7. Extractes animals i vegetals assajats pel NCI fins al 1981.

	Extractes vegetals	Extractes animals
Nombre d'assaigs	114.045	16.196
Nombre d'extractes actius	4.897 (4,3 %)	660 (4,1 %)
Nombre de gèneres	1.551	413
Nombre d'espècies	3.394	561

TAULA 8. Distribució dels compostos amb activitat antitumoral en les plantes superiors.

		Nombre de gèneres	Nombre de gèneres assajats	Nombre de gèneres actius	% de gèneres actius	
Plantes superiors	Pteridòfits	288	99	14	14,1	
	Gimnospermes	68	60	25	41,7	
	Espermatòfits	Dicotiledònies	9.113	3.950	956	24,2
		Monocotiledònies	2.567	607	110	18,1

TAULA 9. Agents antitumorals d'origen vegetal trobats pel NCI i en fase d'avaluació clínica.

Nom del compost	Espècie botànica	Família
Indicina-N-Oxid	<i>Heliotropium indicum</i> L.	Boraginaceae
Baccarina	<i>Baccharis megapotamica</i> Spreng.	Compositae
Homoharringtonina	<i>Cephalotaxus harringtonia</i> C. Koch	Cephalotaxaceae
Maitansina	<i>Maytenus buchanani</i> (Loes.) R. Wilczek	Celastraceae
Bruceantina	<i>Brucea antidysenterica</i> Lamk.	Burseraceae
Taxol	<i>Taxus baccata</i> L.	Taxaceae

troben encara en fases d'estudi menys avançades (fig. 2).

Als Estats Units tan sols hi ha un altre programa important dedicat a realitzar escombratge de plantes per tal de cercar nous productes naturals amb activitat antitumoral, i és el que començaren l'any 1956 els laboratoris Eli Lilly, Co. a Indianapolis (Indiana). En aquest programa les plantes eren seleccionades prèviament d'acord amb la seva utilització en la medicina tradicional, encara que no tan sols per al càncer; les mostres eren sotmeses a un escombratge farmacològic general. El 1959 un dels seus principals científics, Gordon H. Svoboda, aïllà la vincalucoblastina (vinblastina, Velban[®], Velbe[®], VLB) de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (*Vinca rosea* L.) (*Apocynaceae*), un alcaloide emprat en la malaltia d'Hodgkins, el cocarcinoma i en d'altres neoplasmes humans (SVOBODA *et al.*, 1959). Dos anys més tard aïllà de la mateixa planta la leurocristina (vincristina, Oncovin[®], VCR), un altre alcaloide que actualment és un dels agents antitumorals més efectius i àmpliament utilitzats, sol o en combinació amb d'altres compostos quimioteràpics, especialment en casos de leucèmies (SVOBODA, 1961).

Així mateix, altres dues espècies estudiades per Svoboda foren *Acronychia baue-ri* Schott. (*Bauerella australiana* Borzi) (*Rutaceae*), planta de la qual aïllà l'acronicina, alcaloide emprat als Estats Units com a agent anticancerígen (SVOBODA, 1966; SVOBODA *et al.*, 1966), i *Ochrosia maculata* Jacq. (*Apocynaceae*), de la qual obtingué la 9-metoxielipticina (SVOBODA *et al.*, 1968), alcaloide també amb activitat antitumoral, encara que el seu derivat 9-hidroxi és el que s'està estudiant en malalts amb resultats esperançadors (PALEOTTI *et al.*, 1974; CHANH *et al.*, 1976).

Cap droga no és, en principi, perfecta, però la química terapèutica o medicinal pot utilitzar aquestes molècules naturals

originals com a punt de partida per a la síntesi o semisíntesi de compostos relacionats. Un exemple del desenvolupament d'una segona generació de drogues d'aquest tipus és el disseny i l'obtenció de la vindesina, basat en els alcaloides naturals de *Catharanthus* (BARNETT *et al.*, 1978).

Cal esperar que continuïn descobrint-se nous productes naturals amb activitat antitumoral, i és de desitjar també que aquests puguin finalment ser utilitzats clínicament en el tractament contra el càncer, així com aportar noves proves bioquímiques per al coneixement de la biologia de la cèl·lula tumoral.

CLOENDA

Amb aquesta consciència d'estudiar els productes naturals com una reserva potencial de nous medicaments, coincideix l'actual línia d'investigació del nostre equip de treball, centrada en la recerca de noves espècies alcaloidiques de la flora de Catalunya, tan rica i quasi oblidada en aquest aspecte. Fruit del nostre treball, iniciat l'any 1980, és l'estudi d'aproximadament 400 espècies de plantes superiors, l'alcaloidicitat de les quals ha estat avaluada mitjançant reaccions qualitatives i semi-quantitatives (GALOBARDES *et al.*, 1981; CODINA *et al.*, 1982, 1983; VILADOMAT *et al.*, 1982, 1983a,b). Posteriorment, en una segona fase s'intentarà d'aïllar i caracteritzar químicament els alcaloides prèviament detectats, per determinar, en una tercera etapa, llurs possibles activitats farmacològiques i/o terapèutiques, per la qual cosa serà necessària la col·laboració d'altres investigadors.

No obstant això, és igualment important d'ampliar aquests estudis amb l'adaptació al cultiu d'aquestes espècies alcaloidiques noves per tal de seguir el curs dels seus alcaloides durant el cicle ontogènic de la

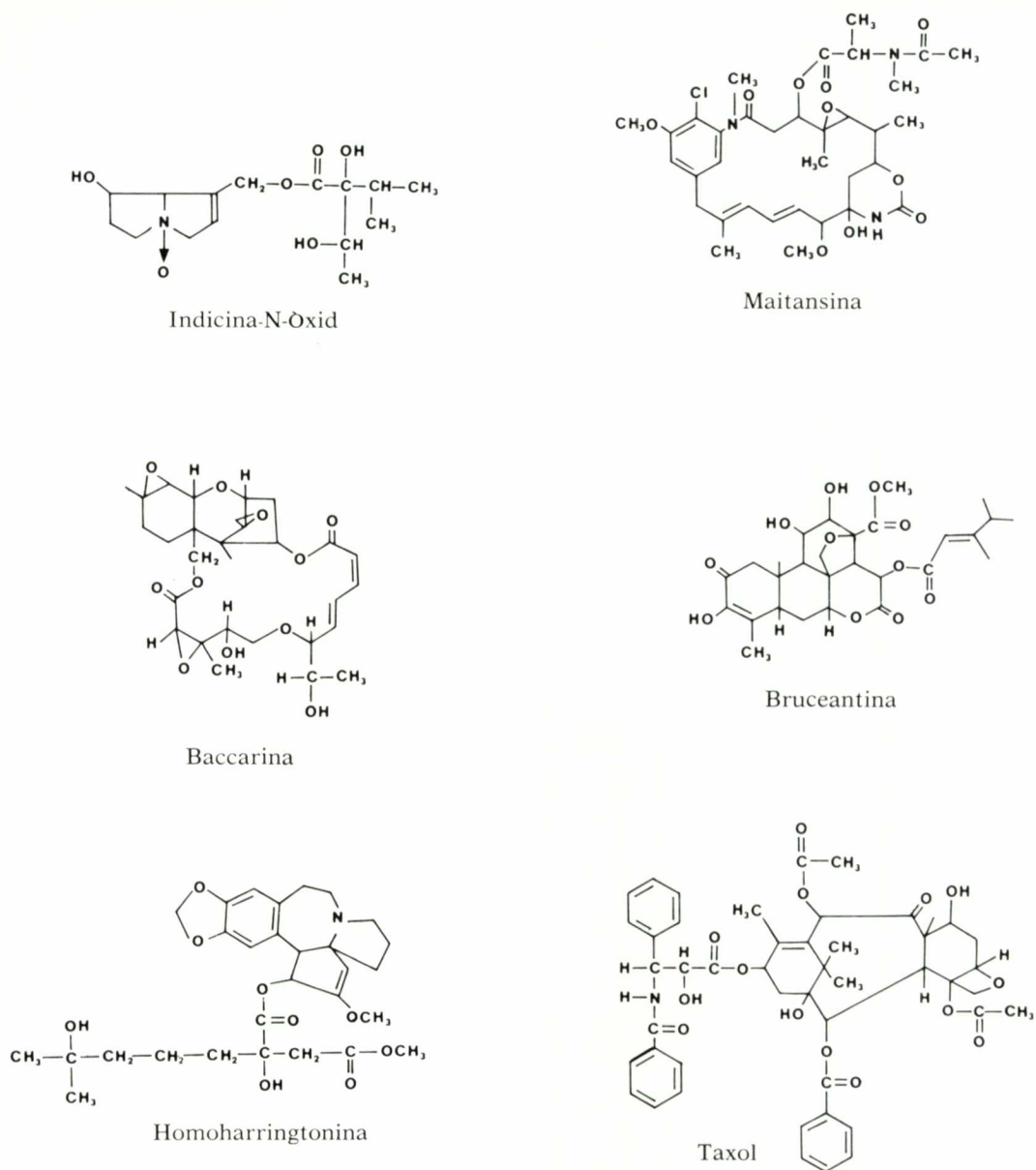


FIG. 2. Estructures dels agents antitumorals d'origen vegetal en fase d'estudi pel NCI per ésser utilitzats en l'home.

planta, així com saber quines són les condicions internes (edat de la planta, estat de desenvolupament, etc.) i externes (influències ambientals, condicions nutritives, fac-

tors fitosociològics, etc.) que poden influir en la biosíntesi, el metabolisme i la fisiologia d'aquests alcaloides i, en definitiva, en una major producció d'aquesta substància.

Amb aquesta tasca volem contribuir, encara que modestament, al coneixement de nous alcaloides trobats en les plantes de la nostra flora, esperant i desitjant que puguin tenir alguna activitat que incideixi positivament en la millora dels recursos terapèutics ja existents. Aquesta és la nostra fita de científics dedicats a l'estudi de les plantes com una font insubstituïble de medicaments.

La recerca de noves drogues d'origen vegetal, però, requereix una col·laboració interdisciplinària molt ben organitzada per tal d'esdevenir exitosa. Curiosament, les darreres dues dècades, i llevat dels programes anteriorment esmentats, s'han realitzat pocs intents per tal de constituir grups de treball qualificats amb el propòsit d'organitzar esforços per explorar el regne vegetal i descobrir noves drogues en les aproximadament 750.000 espècies candidates (FARNSWORTH & KAAS, 1981). Les plantes superiors, de les quals tan sols un 5 % ha estat clínicament o farmacològicament estudiat, constitueix una fabulosa reserva en espera d'ésser investigada (FARNSWORTH & MORRIS, 1976).

Així, doncs, en l'actualitat, i donada la importància cada vegada més gran del descobriment de nous compostos biològicament actius, creiem que seria molt interessant l'establiment de relacions entre diversos centres i/o institucions per tal d'iniciar un projecte com ara el breument i simplificadament exposat en aquestes línies, o un altre de semblant, i contribuir així, tant com sigui possible, a augmentar el nombre de nous productes naturals terapèuticament actius.

BIBLIOGRAFIA

- ANGELES, L. T., CANLAS, B. D. JR., CONCHA, J. A., SOTTO, A. S. & ALIGAEN, P. L. 1970. Toxicity studies on aristolochic acid isolated from *Aristolochia tagala*. *Acta Med. Philipp.*, 6: 139-148.
- BARCLAY, A. S. & PERDUE, R. E. JR. 1976. Distribution of anticancer activity in higher plants. *Cancer Treat. Rep.*, 60: 1081-1113.
- BARNETT, C. J., CALLINAN, G. J., GERZON, K., HOYING, R. C., JONES, W. E., NEWLON, W. M., POORE, G. A., ROBISON, R. L., SWEENEY, M. J., TODD, G. C., DYKE, R. W. & NELSON, R. L. 1978. Structure-activity relationships of dimeric *Catharanthus* alkaloids. I. Deacetylvinblastine amide (vindesine) sulfate. *J. Med. Chem.*, 21 (1): 88-96.
- BELL, E. A. 1980. The possible significance of secondary compounds in plants. In: *Secondary Plant Products*. (E. A. Bell & B. V. Charlwood, Eds.). *Encyclop. Plant Physiol.*, N. S., 8: 11-21. Springer, Berlin.
- BLUM, R. H. & KAHLERT, T. 1978. Maytansine: a phase I study of an ansa macrolide with antitumor activity. *Cancer Treat. Rep.*, 62: 435-438.
- BRAEKMAN, J.-C. & DALOZE, D. 1983. Los medicamentos del mar. *Mundo científico*, 26 (3): 600-609.
- CASSADY, J. M., CHANG, C.-J. & McLAUGHLIN, J. L. 1981. Recent advances in the isolation and structural elucidation of antineoplastic agents of higher plants. In: *Natural Products as Medicinal Agents* (J. L. Beal & E. Reinhard, Eds.): 93-124. Hippokrates, Stuttgart.
- CHABNER, B. A., LEVINE, A.-S., JOHNSON, B. L. & YOUNG, R. C. 1978. Initial clinical trials of maytansine, an antitumor plant alkaloid. *Cancer Treat. Rep.*, 62: 429-433.
- CHANH, P. H., DAT-XUONG, N., LEPECQ, J. B. & PAOLETTI, M. C. 1976. Cardiovascular activity of 9-hydroxyellipticine. *Pharmacology*, 14: 490-498.
- CODINA, C. & VILADOMAT, F. 1982. Perspectivas acerca del estudio de nuevos productos naturales con actividad anticancerígena. *I Cong. Invest. Cáncer*, Madrid.
- CODINA, C., GALOBARDES, M., BASTIDA, J. & VILADOMAT, F. 1982. Búsqueda de nuevos alcaloides con posibles aplicaciones terapéuticas. *II Congr. Soc. Esp. Quím. Terap.*, Madrid.
- CODINA, C. & VILADOMAT, F. 1983. Evolució històrica de l'ús dels alcaloides com agents terapèutics. *Ciència*, 30 (3): 38-43.
- CODINA, C., SERRANO, M., LLABRÉS, J. M., VILADOMAT, F. & BASTIDA, J. 1983. Survey of Catalanian plants for alkaloids. *Acta Horti.*, 144: 39-47.
- CREAVEN, P. J., COHEN, M. H., SELAWRY, O. S., TEJADA, F. & BRODER, L. E. 1975. Phase I study of thalicarpine (NSC-68075), a plant alkaloid of novel structure. *Cancer Chemother. Rep., Part 1*, 59: 1001-1006.
- DOUROS, J. & SUFFNESS, M. 1978. New natural products of interest under development of the National Cancer Institute. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1: 91-100.
- FARNSWORTH, N. R. 1973. Importance of secondary plant constituents as drugs. In: *Phytochemistry* (L. P. Miller, Ed.), III: 351-380. Van Nostrand Reinhold, New York.
- FARNSWORTH, N. R. & MORRIS, R. W. 1976. Higher plants - the sleeping giant of drug development. *Am. J. Pharm.*, 148: 46-52.
- FARNSWORTH, N. R. & BINGEL, A. S. 1977. Problems and prospects of discovering new drugs from higher plants by pharmacological screening. In: *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutic Activity* (H. Wagner & P. Wolff, Eds.): 1-22. Springer, Berlin.
- FARNSWORTH, N. R. & KAAS, C. J. 1981. An approach utilizing information from traditional medicine to identify tumor-inhibiting plants. *J. Ethnopharmacol.*, 3: 85-99.
- GALOBARDES, M., VILADOMAT, F., CODINA, C. & BASTIDA, J. 1981. Plantas alcaloidicas de Cataluña (2.ª comunicació). *IV Reun. Nac. Soc. Esp. Fisiol. Veg.*, Salamanca.
- GELLERT, E. & RUDZIS, R. 1964. The antileukemia activity of tylocrebine. *J. Med. Chem.*, 7: 361-362.
- GRALLA, E. J., COLEMAN, G. L. & JONAS, A. M. 1974. Toxicology studies with D-tetrandrine (NSC-77037), a plant alkaloid with vascular and lym-

- photoxic effects in dogs and monkeys. *Cancer Chemother. Rep., Part 3*, 5: 79-85.
- HARTWELL, J. L. 1967. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 30: 379-463.
- HARTWELL, J. L. 1968. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 31: 71-170.
- HARTWELL, J. L. 1969a. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 32: 79-107.
- HARTWELL, J. L. 1969b. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 32: 153-205.
- HARTWELL, J. L. 1969c. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 32: 247-296.
- HARTWELL, J. L. 1970a. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 33: 98-194.
- HARTWELL, J. L. 1970b. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 33: 288-392.
- HARTWELL, J. L. 1971a. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 34: 103-160.
- HARTWELL, J. L. 1971b. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 34: 204-255.
- HARTWELL, J. L. 1971c. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 34: 310-361.
- HARTWELL, J. L. 1971d. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*, 34: 386-438.
- HARTWELL, J. L. 1976. Types of anticancer agents isolated from plants. *Cancer Treat. Rep.*, 60: 1031-1067.
- HOSTETTMANN, K. 1981. Droplet counter-current chromatography, an ideal method for the isolation of natural products. In: *Natural Products as Medicinal Agents* (J. L. Beal & E. Reinhard, Eds.): 79-92. Hippokrates. Stuttgart.
- ISRAEL, L., DEPIERRE, A. & CHAHINIAN, P. 1974. Dehydroemetine in 50 disseminated carcinomas unresponsive to other drugs. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 15: 11.
- JONDORF, W. R., ABBOT, B. J., GREENBERG, N. H. & MEAD, J. A. R. 1971. Increased lifespan of leukemic mice treated with drugs related to (-)-emetine. *Chemotherapy (Basel)*, 16: 109-129.
- KOMATSU, N., NAWATA, H., KOMONO, T., SHOJI, J. & TADA, A. 1973. Biological activities of aristolochic acid. II. Effects on experimental tumors, bacterial infection and RES (reticuloendothelial system) function. *Showa Igakkai Zasshi*, 33: 776-782.
- KUPCHAN, S. M. & DOSKOTCH, R. W. 1962. Tumor inhibitors. I. Aristolochic acid. The active principle of *Aristolochia indica*. *J. Med. Pharm. Chem.*, 5: 657-659.
- KUPCHAN, S. M., CHAKRAVARTI, K. K. & YOKOYAMA, N. 1963. *Thalictrum* alkaloids. I. Thalicarpine, a new hypotensive alkaloid from *Thalictrum dasycarpum*. *J. Pharm. Sci.*, 52: 985-988.
- KURUDA, H., NAKAZAWA, S., KATAGIRI, K., SHIRATORI, O., KOZUKA, M., FUJITANI, K. & TOMITA, M. 1976. Antitumor effect of bisbenzylisoquinoline alkaloids. *Chem. Pharm. Bull.*, 24: 2413-2420.
- O'CONNEL, M. J., SHANI, A., RUBIN, J. & MOERTEL, C. G. 1978. Phase II trial of maytansine in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer Treat. Rep.*, 62: 1237-1238.
- PAOLETTI, C., CRÓS, S., SORBARA, R., GOSSE, C., TOLLON, Y. & MOISAND, C. 1974. Studies on the toxicity of 9-hydroxyellipticine. *C. R. Acad. Sci., Ser. D.*, 278: 1437-1440.
- SCHAEPLI, U., FLEISCHMAN, R. W. & COONEY, D. A. 1974. Toxicity of camptothecin (NSC-100880). *Cancer Chemother. Rep., Part 3*, 5: 25-36.
- SCHEPARTZ, S. A. 1976. History of the National Cancer Institute and the plant screening program. *Cancer Treat. Rep.*, 60: 975-977.
- SERRANO, M. 1974. *Las plantas en la historia del hombre*. Discurs inaugural, curs 1974-75. Universitat de Barcelona.
- SERRANO, M. 1975. Criterio para el estudio químico-biológico de las plantas. *Analectas farmacéutico-gerundenses*, 6: 1-31.
- SPJUT, R. W. & PERDUE, R. E. Jr. 1976. Plant folklore: a tool for predicting sources of antitumor activity? *Cancer Treat. Rep.*, 60: 979-985.
- SUFFNESS, M. & DOUROS, J. 1982. Current status of the NCI plant and animal product program. *J. Nat. Prod.*, 45 (1): 1-14.
- SVOBODA, G. H. 1961. Alkaloids of *Vinca rosea* (*Catharanthus roseus*). IX. Extraction and characterization of leurocristine. *Lloydia*, 24: 173-178.
- SVOBODA, G. H. 1966. Alkaloids of *Acronychia baue-ri* (*Bauerella australiana*). II. Extraction of the alkaloids and studies of structure-activity relationships. *Lloydia*, 29: 206-224.
- SVOBODA, G. H., NEUSS, N. & GORMAN, M. 1959. Alkaloids of *Vinca rosea* L. (*Catharanthus roseus* G. Don). V. Preparation and characterization of alkaloids. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 48: 659-666.
- SVOBODA, G. H., POORE, G. A., SIMPSON, P. J. & BODER, G. B. 1966. Alkaloids of *Acronychia baue-ri* (*Bauerella australiana*). I. Isolation of the alkaloids and a study of the antitumor and other biological properties of acronycine. *J. Pharm. Sci.*, 55: 758-768.
- SVOBODA, G. H., POORE, G. A. & MONTFORT, M. I. 1968. Alkaloids of *Ochrosia maculata* (*Ochrosia borbonica*). Isolation of the alkaloids and study of the antitumor properties of 9-methoxyellipticine. *J. Pharm. Sci.*, 57: 1720-1725.
- SWAIN, T. 1977. Secondary compounds as protective agents. *Ann. Rev. Plant Physiol.*, 28: 479-501.
- VILADOMAT, F. 1982. *Estudio acerca de la presencia de alcaloides en especies de la flora de Cataluña*. Tesi doctoral. Barcelona.
- VILADOMAT, F., CODINA, C., GALO BARDES, M., BASTIDA, J. & SERRANO, M. 1982. Study of new alkaloidic plants of Catalonia (Spain). *XXIst Int. Hort. Congress*, Hamburg.
- VILADOMAT, F., CODINA, C., GALO BARDES, M., BASTIDA, J. & SERRANO, M. 1983a. Study of new alkaloid-bearing plants of Catalonia (Spain). *Acta Horti*, 132: 131-138.
- VILADOMAT, F., CODINA, C., BASTIDA, J., GALO BARDES, M. & SERRANO, M. 1983b. Alkaloid screening of Catalonia (Spain) plants. I. *J. Nat. Prod.*, 47: 64-69.
- WALL, M. E., WANI, M. C., COOK, C. E., PALMER, J. K., MCPHAIL, A. T. & SIM, G. A. 1966. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloid leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.*, 88: 3888-3890.
- WALL, M. E., WANI, M. C. & TAYLOR, H. 1976. Isolation and chemical characterization of antitumor agents from plants. *Cancer Treat. Rep.*, 60: 1011-1030.
- ZEE-CHENG, R. K. Y. & CHENG, C. C. 1975. Preparation and antileukemic activity of some alkoxybenzo-(c)-phenanthridinium salts and corresponding dihydro derivatives. *J. Med. Chem.*, 18: 66-71.