

اتنوفارماکولوژی: منبعی برای کشف داروهای جدید

دکتر سعید محمدی معتمد

گروه مفردات پزشکی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ مقدمه

جداسازی برخی آکالوئیدهای تریاک در اوایل قرن نوزدهم یک حادثه کلیدی در تکامل داروسازی مدرن به حساب می‌آید چرا که این امر راه جدیدی را در برابر پزشکی مدرن که از ترکیبات خالص جهت درمان استفاده می‌کند قرار داد. مواد جدا شده از گیاهان نه تنها می‌توانند به عنوان دارو مصرف شوند بلکه می‌توانند به عنوان الگویی جهت ساخت داروهای جدید نیز استفاده شوند مثال‌هایی از این موارد در جدول ۱ و ۲ ذکر شده است.

گیاهان ضمناً می‌توانند به عنوان منبع اولیه مهمی در تهیه سایر داروها نیز به کار روند مثلاً استیگماترول (فیتوسترول موجود در روغن دانه سویا)، دیورژنین حاصل از گیاه یام مکزیکی و هکوزنین حاصل از گیاه *sisalina* Agave در تهیه هورمون‌های استروئیدی

(هورمون‌های جنسی - هورمون‌های غدد فوق کلیوی) مورد استفاده قرار می‌گیرند. گرچه اصطلاح "کشف دارو" معمولاً به جداسازی مولکول‌های موثر اطلاق می‌شود اما نباید فراموش کرد که یک "درمان دارویی" ممکن است مخلوطی از مولکول‌ها را شامل شود (مثلاً عصاره‌های گیاهی که حاوی چندین ماده فعال می‌باشند) چنین عصاره‌هایی معمولاً بر اساس یک استفاده سنتی مشهور انتخاب شده و امروزه به طور وسیعی در غرب با عنوان طب مکمل مصرف می‌گردند. به عنوان مثال در آلمان و اتریش فرآورده‌های گیاهی خط اول درمان هیپرتروفی خوش خیم پروستات بوده و بیشتر از ۹۰ درصد داروهای نسخه شده برای این بیماری را تشکیل می‌دهند. برخی از این ترکیبات در جدول ۳ ذکر شده‌اند.

جدول ۱- برخی از داروهای منشا گرفته از گیاهان مورد مصرف در طب سنتی

نام دارو	گیاه منشا	مصرف سنتی گیاه - محل مصرف سنتی
آتروپین	<i>Atropa belladonna</i>	گشاد کننده مردمک چشم (...)
هیوسین	<i>Mandragora officinalis</i>	ایجاد خواب قبل از جراحی، تهیه فرآورده‌های توهم‌زا در مناطق مختلفی از جهان
کافیین	<i>Coffea arabica</i>	نوشیدنی محرک (چین، اتیوپی)
دیگوکسین	<i>Digitalis Spp.</i>	نارسایی احتقانی قلب (ولز انگلستان)
افدرین (پسودوافدرین استرئوایزومر افدرین می‌باشد)	<i>Ephedra sinica</i>	جهت مشکلات تنفسی (چین)
ارگوتامین	<i>Claviceps purpurea</i>	موثر بر زایمان (مرکز اروپا)
پیلوکارپین	<i>Pilocarpus jaborandi</i>	جهت ایجاد تعریق (برزیل)
رزربین	<i>Rauwolfia serpentina</i>	برای اختلالات روانی (هند)
کینین، کینیدین	<i>Cinchona succirubiae</i>	جهت کاهش تب (پرو)
مرفین، کدیین	<i>Papaver somniferum</i>	تریاک از شش هزار سال پیش در کشورهای مختلفی مورد استفاده بوده است
کلشی‌سین	<i>Colchicum autumnale</i>	درمان نقرس (کشورهای عربی)
متوکسالن	<i>Ammi majus</i>	-
یوهیمبین	<i>Pousimystalia yohimbe</i>	جهت ناتوانی‌های جنسی (افریقا)
امتین	<i>Cephaelis ipecacuanha</i>	قی‌آور (برزیل)

■ اتنوفارماکولوژی

بررسی علمی موادی که به وسیله گروه‌های قومی و فرهنگی جهت درمان استفاده می‌شوند اتنوفارماکولوژی (Ethnopharmacology) نامیده می‌شود و زیر شاخه اصلی آن یعنی بررسی گیاهان به این منظور را اتنوبوتانی (Ethnobotany) می‌گویند. توجه علمی به اتنوفارماکولوژی در سالیان اخیر افزایش قابل توجهی یافته است که

بازتاب آن تاسیس انجمن بین‌المللی اتنوفارماکولوژی در سال ۱۹۹۰ و انجمن اروپایی اتنوفارماکولوژی در همان سال بود. بررسی‌ها نشان داده است که انتخاب نمونه‌ها جهت غربالگری بر اساس اتنوفارماکولوژی نسبت به انتخاب تصادفی نمونه‌ها بیشتر به کشف ترکیبات فعال منجر شده است.

■ روند کشف داروی جدید با استفاده از اتنوفارماکولوژی

این روند شامل چندین مرحله است. مرحله اول جمع‌آوری اطلاعات گزارش شده در مورد استفاده از یک ماده با منشا طبیعی برای منظور خاصی است به طوری که بتوان آن را به مصرف دارویی خاصی ارتباط داد. در این زمینه مصاحبه با مردم بومی که در حیطه طب سنتی کار می‌کنند و نیز گزارش‌های سیاحان و مبلغان مذهبی می‌تواند کارساز باشد. ضمناً برخی فرهنگ‌ها دارای نوشته‌هایی هستند که استفاده مواد در طب باستانی را در خود ثبت کرده است مثل فرهنگ‌های چینی، مصری و هندی که آن‌ها هم قابل استفاده هستند.

نکته مهم این است که علاوه بر کاربرد درمانی اطلاعات باید شامل نوع، گونه، قسمت مورد استفاده، زمان جمع‌آوری، طریقه جمع‌آوری، فرمولاسیون و طریقه مصرف نیز باشد.

بیماری‌های خاصی هستند که با چندین علامت مشخص می‌شوند که همگی باید جهت درمان آن بیماری مورد توجه قرار گیرند به عنوان مثال اگر محقق در پی انتخاب گیاهانی جهت استفاده در دیابت باشد به ویژه اگر برای آن گیاهان، درمان "ادرار شیرین" ذکر نشده باشد باید تمام گیاهانی که در درمان "زیادی ادرار"، "ضعف" و "زخم‌ها" کاربرد دارند مدنظر قرار گیرد.

مرحله بعد جمع‌آوری نمونه‌ها و تحقیقات علمی است. عصاره گیاهان جمع‌آوری شده که جهت آزمایش‌های مختلف استفاده می‌شود باید تا حد ممکن مشابه همان روش‌هایی باشد که

در طب سنتی منطقه اعمال می‌شوند بنابراین استفاده از حلال‌های غیر پیلاری مثل اتروکلورفرم مناسب نمی‌باشد.

این عصاره سپس تحت آزمایش‌های بیولوژیکی *in vitro* و *in vivo* قرار گرفته و در صورت مساعد بودن جواب، عمل fractionation (تجزیه کردن عصاره که مخلوطی از چند ماده است به گروه‌هایی از مواد با خواص فیزیکوشیمیایی مشابه) روی عصاره صورت می‌گیرد. ترکیبات فعال معمولاً پس از چند مرحله fractionation (و به دنبال آن انجام آزمایش‌های بیولوژی روی هر فراقشن) کشف و جدا می‌شود (به این روند fractionation Bioassay - guided می‌گویند). این ترکیبات به محض اثبات فعالیتشان و تعیین ساختمان مولکولیشان به عنوان الگوهایی جهت عرضه ترکیبات مفید در درمان بالینی قرار می‌گیرند. با انجام تکنیک‌های کروماتوگرافی مقدماتی و استفاده از تعدادی معرف، می‌توان نوع ترکیباتی را که در عصاره موجود هستند پیش‌بینی کرده و در نتیجه مراحل بعدی fractionation را کوتاه‌تر کرد.

در ادامه، برخی از داروهایی که در سالیان اخیر با استفاده از دیدگاه اتنوفارماکولوژیکی کشف شده‌اند ذکر می‌گردد:

الف- Prostratin

مصرف سنتی ساقه‌های چوبی *nutans* Homalanthus در *Saoma* برای درمان بیماری ویروسی تب زرد منجر به جداسازی ماده موثر آن شد (یک *phorbol* به نام Prostratin) که می‌تواند مانع از فعالیت ویروس HIV بر

جدول ۲ - برخی از داروهای حاصل از تکامل مواد یافت شده در گیاهان

نام دارو	مولکول الگو	گیاه منشا	مصرف کلینیکی در
کرومولین سدیم	خلین	Ammi visnaga	آسم
آتراکوریوم	توبوکورارین	Chondodendron tomentosum	داروی شل کننده عضلات اسکلتی
اتوپوزید تنیپوزید	پدوفیلوتوکسین (ضد زگیل مقاربتی)	Podophyllum peltatum	سرطان
بروموکریپتین پرگولاید متیل ارگوتوین	ارگوتامین	Claviceps purpurea	پارکینسون خونریزی پس از زایمان
نئوستیگمین	فیزوستیگمین	Physostigma venenosum	میاستنی گراویس
دکسترومتورفان پتیدین	مرفین	Papaver somniferum	سرفه درد
کاربنوکسولون	اسید گلیسیریزیک	Glycyrrhiza glabra	زخم معده و دوازدهه
بنزوکائین و سایر بی حس کننده های موضعی	کوکائین	Erythroxyton coca	بی حسی موضعی
نیاسین	نیکوتین	علاوه بر توتون و بسیاری از گیاهان دیگر در بافت های حیوانی نیز موجود است	چربی خون
اندسیلینیک اسید	اسید ریسینولیک	Ricinus comonis (دانه کرچک)	بیماری های قارچی
گایافنزین	گایاکول	Betula pendula	سرفه (خلط آور)
متوکاربامول	مشتق کارباماته گایافنزین	Betula pendula	اسپاسم عضلات اسکلتی
ایپراتروپیوم	آتروپین	Atropa belladonna	آسم
بنزتروپین	آتروپین	Atropa belladonna	پارکینسون
وارفارین	بیس هیدروکسی کومارین	-	پیشگیری از انعقاد خون
وراپامیل	پاپاورین	Papaver somniferum	آنژین و آریتمی
آسپیرین	سالیسیلین	پوست درخت بید	تب و التهاب

التهاب‌های طبیعی عمل می‌کند (مهار تیروزین کیناز). یک سری از آنالوگ‌های Rohitukine جهت بهبود اثر تکامل یافتند و مشتق فلاونوئیدی آن (Flavopiridol) فعالیت بیشتری را نشان داد. از آن جا که تومورهای متعددی برای تولید پروتئین به فعالیت چنین کینازی احتیاج دارند مهار این فعالیت می‌تواند باعث کاهش رشد تومور شود و این امر به وسیله Flavopiridol معلوم گردید که در حال حاضر در مراحل تکمیلی آزمایشات بالینی به عنوان یک داروی ضد سرطان می‌باشد.

ج- Huperzine

چای تهیه شده از *Huperzia serrata* به طور

سلول‌های انسانی شود. گرچه این دارو به علت سمیت وارد بازار نشد ولی کشف مکانیسم آن یعنی تحریک پروتئین کیناز C روش جدیدی در سنتز داروهای جدید بود.

ب- Flavopiridol

پوسست درخت هندی *malabaricum* *Desoxyllum* به طور سنتی در درمان آرتريت استفاده می‌شود. تحقیقات روی گونه مشابه این گیاه یعنی *D. binectariferum* منجر به کشف ماده *Rohitukine* شد که فعالیت ضد التهابی را در حیوانات آزمایشگاهی نشان داد. مطالعات روی مکانیسم فعالیت این ماده ثابت کرد که این ماده با مکانیسم متفاوتی نسبت به سایر ضد

جدول ۳- برخی گیاهان دارویی با منشا اتنوفارماکولوژی

منشا جغرافیایی	استفاده رایج	گیاه
آفریقای مرکزی	هیپرپلازی خوش خیم پروستات	<i>Pygeum africanum</i>
آمریکای شمالی	افسردگی مرتبط با قاعدگی و یائسگی	<i>Cimicifuga racemosa</i> (Black cohosh)
جنوب غربی آفریقا (صحرای کالاهاری)	روماتیسم	<i>Harpagophytum procumbens</i>
چین	کاهش عوارض مغزی حاصل از پیری	<i>Ginkgo biloba</i>
چین و کره	رفع خستگی، سلامتی عمومی	<i>Panax ginseng</i>
آمریکای شمالی	زکام، محرک اشتها و هضم	<i>Hydrastis Canadensis</i> (Golden seal)
آمریکا (غرب اوهایو)	تحریک سیستم ایمنی	<i>Echinacea angustifolia</i>
	مسهل حجم‌دهنده	<i>Plantago afra</i> (Psyllium seed)
نواحی مدیترانه	ضد التهاب، مرهم زخم	<i>Calendula officinalis</i> (Marigold)
نواحی مدیترانه	Hepatoprotective	<i>Silybum marianum</i> (Milk thistle)
اروپا، آفریقای شمالی، برخی مناطق آسیا	ضد افسردگی (علف چای)	<i>Hypericum perforatum</i>

باعث شد تا محققان آزمایش‌های گسترده‌ای را جهت کشف مواد احتمالی ایمنوساپرسیو که مسئول چنین اثری هستند، آغاز کنند. تعدادی از آلكالوئیدهای بیس ایندول این گیاه خاصیت آنتی‌لوکمی نشان دادند که دو آلكالوئید وین‌کریستین و وین‌بلاستین به‌طور تجاری از گیاه استخراج شده و به تنهایی یا همراه با سایر داروها در درمان سرطان مصرف می‌شوند.

■ نتیجه

در برخی از موارد جداسازی ماده مسئول فعالیت، میسر بوده و به‌عنوان الگو در نظر گرفته شده است اما در برخی دیگر از موارد ترکیبات جدا شده دارای اثرات کمتری نسبت به کل عصاره می‌باشند (شاید این ترکیبات در کنار هم به علت اثرات سینرژیستی فعالیت بیشتری را نشان می‌دهند). بنابراین، نه تنها پذیرفتنی است که گیاهان کماکان جهت فراهم کردن مولکول‌های جدید به منظور کشف دارو به کار بروند بلکه ممکن است پایه‌ای برای پذیرش بیشتر عصاره‌های خام در یک فرم استاندارد شده به‌عنوان شکل دیگری از طب مدرن را بنا نهند.

منابع

1. Houghton PJ. Traditional plant medicines as a source of new drugs - In: Evans WC (Ed). Pharmacognosy. Fifteenth ed; 2002: 125-134.
2. Buck AC. Phytotherapy for the prostate. Br J Urol. 1996; 78: 325-336.

سنتی به‌عنوان نوشیدنی مطلوب افراد مسن می‌باشد. از این چای، Huperzine A که آلكالوئیدی با فعالیت مهارى کولین‌استراز می‌باشد جدا شده و اثرات مثبت آن روی حافظه بیماران ثابت شده است. مهار کولین‌استراز توسط این ماده باعث افزایش استیل‌کولین و در نتیجه بهبود حافظه می‌شود. این دارو در حال انجام مراحل بالینی است.

د- Galanthamine

گالانتامین برای اولین بار از گونه‌ای *Galanthus* جدا شده که به‌وسیله مردم بومی بالکان جهت درمان ضعف ماهیچه استفاده می‌شود، این ماده دارای خاصیت مهار کولین‌استراز می‌باشد. پس از تولید زیاد این ماده به‌وسیله عصاره‌گیری از گونه‌های *Narcissus* آزمایشات بالینی روی آن منجر به اجازه استفاده از این ترکیبات در اروپا جهت درمان علامتی مراحل اولیه آلزایمر گردید.

ه- آرتمیزینین

گزارشاتی مبنی بر اثر ضد مالاریای گیاه *Artemisia annua* در چین باستان موجود بود که مطالعه روی آن موجب جداسازی سزکویی‌ترین آرتمیزینین از گیاه شد که دارای اثرات ضد مالاریای قوی می‌باشد.

و- وین‌کریستین- وین‌بلاستین

گیاه *Catharanthus roseus* (پریوش) که توسط مردم بومی ماداگاسکار جهت درمان دیابت استفاده می‌شد، مورد پژوهش قرار گرفت ولی هیچ فعالیت کاهنده قند خونی از گیاه مشاهده نگردید اما حیوانات تحت آزمایش به عفونت‌های باکتریایی حساس شدند که این امر