

Βιοδραστικά Μόρια Φυσικής Προέλευσης το Θεραπευτικό Οπλοστάσιο των Φυσικών Προϊόντων

Β. Παπαγεωργίου

*Καθηγητής Α.Π.Θ.-Επίτιμος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.
Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Α.Π.Θ.*

Περίληψη

Η Χημεία των φυσικών προϊόντων βρίσκεται στο μεταίχμιο της Βιολογίας και της Ιατρικής και είναι αναμφισβήτητα πρόδρομος των βιολογικών επιστημών. Αποτελεί ένα ελάχιστα εξερευνημένο θεραπευτικό οπλοστάσιο προτύπων ουσιών, των οποίων η συσχέτιση της χημικής δομής και βιολογικής δράσης αναμένεται να δώσει εκπληκτικά αποτελέσματα.

Bioactive Molecules of Natural Origin the Therapeutic Armamentarium of Natural Products

V. Papageorgiou

*Professor, Honorary Doctor of Medicine, Medical School, AUTH
Director of Organic Chemistry Laboratory, Department of Chemical Engineering, AUTH*

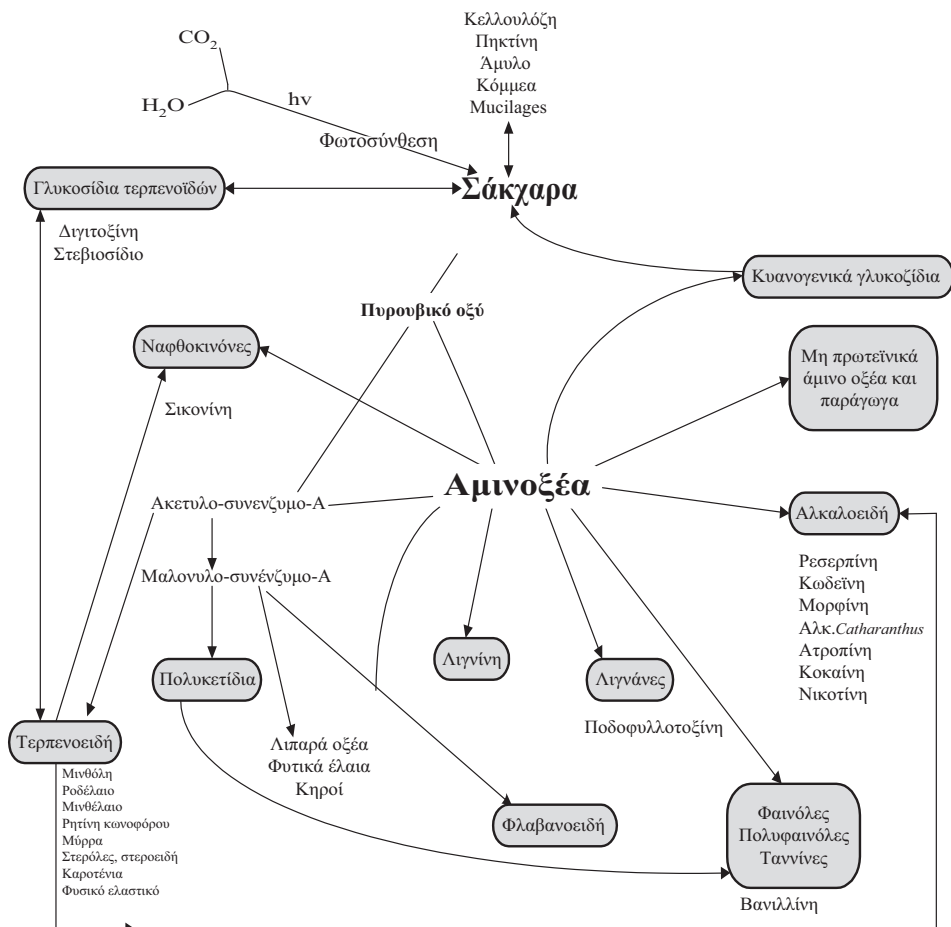
Abstract

Natural products Chemistry is found on the verge between Biology and Medicine and it is indisputably a pioneer of life sciences. Natural products Chemistry is a therapeutic armamentarium of model substances, the structure activity relationship of which is expected to lead to amazing discoveries.

1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται το συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον της χημικής έρευνας του ζωικού και φυτικού βασιλείου, με σκοπό τη διευκρίνιση πολύπλοκων δομών και βιοσυνθετικών δρόμων είτε για τις ανάγκες της ταξινομίας των φυτών είτε για την ανεύρεση νέων ενώσεων με τεχνολογικό και κυρίως φαρμακολογικό ενδιαφέρον.

Είναι γνωστό ότι πολλά από τα ανώτερα φυτά έχουν την ικανότητα να συσσωρεύουν οργανικές ενώσεις σε τέτοιες ποσότητες, ώστε να αποτελούν οικονομικά εκμεταλλεύσιμες πρώτες ύλες ή ακατέργαστες ύλες για διάφορες επιστημονικές, τεχνολογικές και εμπορικές εφαρμογές. Έτσι, φυτά με οικονομικό ενδιαφέρον χρησιμοποιούνται ως πηγές παραλαβής ελαίων, ρητινών, ταννινών, σαπωνινών, φυσικού ελαστικού, κόμμεων, κηρών, χρωστικών, φαρμακευτικών και άλλων εξειδικευμένων προϊόντων (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Βιοσυνθετική προέλευση μερικών φυσικών προϊόντων με εμπορικό ενδιαφέρον.

Οι χημικές ουσίες φυτικής προέλευσης συχνά ταξινομούνται σε πρωτοταγείς και δευτεροταγείς μεταβολίτες. Από την ταξινόμηση αυτή γενικώς αποκλείονται οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊνικά οξέα. Ως πρωτοταγείς μεταβολίτες θεωρούνται ουσίες ευ-

ρέως διαδεδομένες στη φύση που απαντούν με μία ή περισσότερες μορφές κατ' ουσία σε όλους τους οργανισμούς.

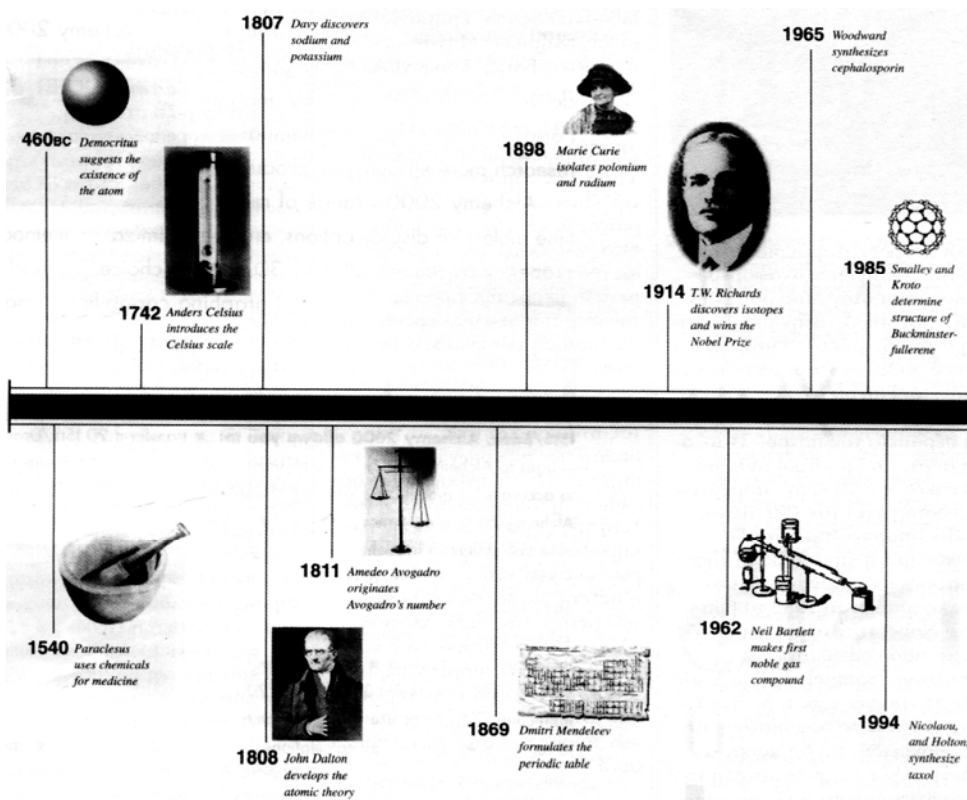
Έχει παρατηρηθεί ότι στα ανώτερα φυτά τέτοιες ενώσεις συχνά συγκεντρώνονται στους σπόρους και στα βλαστικά αποθηκευτικά όργανα. Είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική ανάπτυξη των φυτών εξαιτίας του ρόλου που παίζουν στον βασικό μεταβολισμό των κυττάρων. Ως γενικό κανόνα, θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι οι πρωτοταγείς μεταβολίτες που προορίζονται για εμπορική εκμετάλλευση, είναι μεγάλου όγκου και χαμηλής αξίας ακατέργαστες χημικές ουσίες. Κυρίως βρίσκουν εφαρμογή στη βιομηχανία ως ακατέργαστες πρώτες ύλες, τρόφιμα ή πρόσθετα τροφίμων και περιλαμβάνουν προϊόντα όπως φυτικά έλαια, λιπαρά οξέα και υδατάνθρακες όπως η σακχαρόζη, το άμυλο, η πηκτίνη και η κυτταρίνη. Τα προϊόντα αυτά είναι συνήθως φθηνά και ανευρίσκονται εύκολα σε μεγάλες ποσότητες στην αγορά.

Οι δευτεροταγείς μεταβολίτες είναι ενώσεις που προέρχονται βιοσυνθετικά από τους πρωτοταγείς, αλλά η διασπορά τους στο φυτικό βασίλειο είναι περισσότερο οριοθετημένη σε μία συγκεκριμένη ταξινομική ομάδα (είδος, γένος ή οικογένεια). Οι δευτεροταγείς μεταβολίτες δεν έχουν φαινομενική λειτουργία στον μεταβολισμό των φυτών, αλλά συχνά έχουν ένα οικολογικό ρόλο. Οι μεταβολίτες αυτοί συσσωρεύονται στα φυτά συνήθως σε μικρότερες ποσότητες από ότι οι πρωτοταγείς μεταβολίτες και αντίθετα με τους τελευταίους βιοσυντίθενται σε εξειδικευμένους τύπους κυττάρων. Επίσης, η εκχύλιση, απομόνωση και καθαρισμός τους είναι συνήθως πολυσυνθετότερες και δυσκολότερες εργασίες. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα οι δευτεροταγείς μεταβολίτες που βρίσκουν εφαρμογή ως βιολογικά δραστικές ουσίες (φαρμακευτικά προϊόντα, γευστικά, αρώματα και εντομοκτόνα), να είναι ως επί το πλείστον εξειδικευμένα χημικά προϊόντα, μικρότερης διαθεσιμότητας από ότι οι πρωτοταγείς μεταβολίτες και ως εκ τούτου ακριβότερα προϊόντα.

Οι δευτεροταγείς μεταβολίτες συχνά έχουν εξαιρετικά πολύπλοκη δομή, με πολλά ασύμμετρα κέντρα, τα οποία πιθανώς καθορίζουν και τη βιολογική δράση του μορίου. Τέτοια πολύπλοκα μόρια συχνά δε μπορούν να συντεθούν με οικονομικά συμφέρουσες μεθόδους, συγκρινόμενες πάντοτε με την παραλαβή τους, είτε από τα φυσικά προϊόντα ή τα ημισυνθετικά τους παράγωγα ή τέλος με βιοτεχνολογικές μεθόδους, όπως η καλλιέργεια κυττάρων (plant tissue cultures).

Ένα παράδειγμα ενός δευτεροταγούς μεταβολίτη με υψηλό βαθμό δομικής πολυπλοκότητας, είναι η ταξόλη που απομονώθηκε από τον φλοιό ενός αιωνόβιου δένδρου, *Taxus brevifolia*, που ανήκει στο γένος των ταξοειδών (*Taxus*) και αναπτύσσεται κυρίως στις βορειοδυτικές ακτές της Β. Αμερικής.

Η εποποιία της σύνθεσης της πολύπλοκης αυτής ένωσης, εξαιτίας της οποίας χαρακτηρίστηκε ως “μόριο θρύλος”, από τους κορυφαίους σήμερα οργανικούς χημικούς Νικολάου και Holton, είχε ως αποτέλεσμα δικαίως να τους κατατάξει μεταξύ των σκαπανέων της Χημείας μαζί με τους: Δημόκριτο, Mendeleev, Dalton, Avogadro, Celsius και τη Marie Curie (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Οι σημαντικότεροι σταθμοί χρονολογικά στην εξελικτική πορεία της Χημείας από τον Δημόκριτο (460 π.Χ.) μέχρι τους Νικολάου και Holton (1994).

2. Το θεραπευτικό οπλοστάσιο των δευτερογενών μεταβολιτών

Η αρχαιότερη καταγραφή φυσικών προϊόντων με φαρμακολογική δράση προσδιορίζεται στην Κίνα γύρω στο 2.700 π.Χ. επί αυτοκρατορίας Shen Nung. Ακολούθησαν άλλες έγγραφες αναφορές με κυριότερη αυτή του διάσημου παπύρου του Ebers, στον οποίο αναφέρονται περισσότερες από οκτακόσιες συνταγές με δραστικά συστατικά φυτά, ζωικές ύλες και ορυκτά. Σημαντικές είναι οι γνώσεις της κλασικής αρχαιότητας που σχετίζονται με τα φαρμακευτικά φυτά. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων αιώνων π.Χ., η χρήση φαρμακευτικών φυτών ήταν ήδη κωδικοποιημένη και περιλαμβάνεται κυρίως στα συγγράμματα του Ιπποκράτη, στα οποία αναφέρεται η χρήση 230 φυτών.

Ο θεμελιωτής όμως της σύγχρονης φαρμακογνωσίας ήταν ο ιατροφιλόσοφος Διο-

σκουριδής, που έζησε κατά τη διάρκεια του 1ου αιώνα μ.Χ., Έλληνας γιατρός και διάσημος φαρμακολόγος της αρχαιότητας, που καταγόταν από την Ανάζαρβο της Κιλικίας, πόλη κοντά στην Ταρσό. Ο Διοσκουρίδης ήταν γιατρός των Ρωμαϊκών λεγεώνων στην εκστρατεία στην Ασία. Το έργο του “Περί ύλης ιατρικής” αποτελείται από πέντε βιβλία που σώζονται μέχρι σήμερα. Το τρίτο βιβλίο, όπου πραγματεύεται “περί ριζών, χυλισμάτων και βοτάνων και σπερμάτων” και το τέταρτο βιβλίο, όπου πραγματεύεται “περί των λειπομένων βοτάνων τε και ριζών”, περιέχουν περισσότερες από πεντακόσιες περιγραφές βοτάνων με εκτεταμένες και λεπτομερείς παρατηρήσεις που αναφέρονται στις φαρμακολογικές τους ιδιότητες.

Το έργο του Διοσκουρίδη ήδη από τον 5ο αιώνα μ.Χ. μεταφράστηκε στη Λατινική γλώσσα με τον τίτλο “De materia medica”. Το έργο του αποτέλεσε τη βάση της σύγχρονης Φαρμακοποιίας, μέχρι το έτος 1899, έτος ορόσημο για τη Φαρμακευτική επιστήμη με την ανακάλυψη και παραγωγή της ασπιρίνης από τη γερμανική εταιρεία Bayer, ως το πρώτο συνθετικό φάρμακο. Η ασπιρίνη, είναι σήμερα το ευρύτετα χρησιμοποιούμενο φάρμακο και η παραγωγή της πλησιάζει τα τριάντα εκατομμύρια χιλιόγραμμα το χρόνο. Οι πρώτες αναφορές βρίσκονται στον πάπυρο Ebers και αργότερα στην Ιπποκρατική Ιατρική όπου συνιστάται στους ασθενείς να μασούν φύλλα ιτιάς για τη θεραπεία του πόνου. Παρ’ όλα αυτά, το δραστικό συστατικό, η **σαλικίνη**, παρέμεινε άγνωστο μέχρι τον 19ο αιώνα, οπότε απομονώθηκε και διευκρινίστηκε η χημική δομή της. Η ασπιρίνη κατακτά τον κόσμο και το 1982 το βραβείο Nobel της Ιατρικής απονέμεται από κοινού στους Berstrom, Samuelsson και Vane για τις έρευνές τους για το ρόλο που παίζουν τα εικοσανοειδή στη δημιουργία φλεγμονής και την αναστολή της βιοσύνθεσής τους από την ασπιρίνη που έχει ως αποτέλεσμα την κατάπαυση του πόνου.

Εκτοτε και μέχρι σήμερα, πολλές εκατοντάδες δευτερογενών μεταβολιτών χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων συνταγογραφούμενων ή μη (Ο.Τ.Σ). Τα σημαντικότερα εξ’ αυτών που λαμβάνονται με εκχύλιση από διάφορα φαρμακευτικά φυτά, περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1.

Οι δευτεροταγείς μεταβολίτες εξακολουθούν να παίζουν ένα σημαντικότατο ρόλο στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων και ιδιαίτερα αυτών που προορίζονται για την ενίσχυση του αντικαρκινικού οπλοστασίου. Έτσι, το 1983, η Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. ενέκρινε την **ετοποσίδη**, μία ημισυνθετικά παραγόμενη ένωση ως αντικαρκινικό παράγοντα που προέρχεται από το *Podophyllum peltatum*.

Η **χαλικεαμικίνη**, που ανήκει σε μία νέα κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων με το όνομα **ενεδιύνια** (enediynes), απομονώθηκε από μία νέα οικογένεια βακτηρίων. Οι ενώσεις της κατηγορίας αυτής, έχουν την ικανότητα να δημιουργούν υψηλής ενέργειας ελεύθερες ρίζες, οι οποίες καταστρέφουν το DNA, δηλαδή το γενετικό υλικό των κυττάρων και υποχρεώνουν το καρκινικό κύτταρο σε θάνατο. Παρόμοιες ενώσεις παρουσιάζουν διπλό ενδιαφέρον, τόσο ως αντικαρκινικά φάρμακα, αλλά και ως μέσα για τη μελέτη του μηχανισμού λειτουργίας των κυττάρων.

Πίνακας 1. Μερικά σημαντικά φάρμακα φυτικής προέλευσης.

Ένωση ή τάξη	Βοτανική πηγή	Κύρια θεραπευτική κατηγορία
Στεροειδή		Αναβολικά, κορτικοστεροειδή
Ορμόνες (95% από διοσγενίνη)	Είδη <i>Dioscorea</i>	Αντισυλληπτικά
<i>Digitalis</i> γλυκοζίδια (διγιτοξίνη, διγοξίνη)	<i>Digitalis purpurea</i> , <i>Digitalis lanata</i>	Καρδιοτονωτικά γλυκοζίδια
Αλκαλοειδή		
Αλκαλοειδή Belladonna (ατροπίνη, σκοπολαμίνη, υοσκυαμίνη)	<i>Atropa belladonna</i> , <i>Datura stramonium</i>	Παρασυμπαθολυτικά
Αλκαλοειδή οπίου (κωδεΐνη, μορφίνη)	<i>Papaver somniferum</i>	Αναλγητικά
Ρεζερπίνη	<i>Rauwolfia serpentina</i>	Αντιυπερτασικά, ψυχότροπα
Αλκαλοειδή <i>Catharanthus</i> (βινβλασίνη, βινκριστίνη)	<i>Catharanthus roseus</i>	Αντικαρκινικά
Πιλοκαπρίνη	Είδη <i>Pilocarpus</i>	Παρασυμπαθομιμητικά
Κινιδίνη, κινίνη	Είδη <i>Cinchona</i>	Αντιαρρυθμικά, ανθελονοσιακά
Κολχικίνη	<i>Colchicum autumnale</i>	Κατά της ουρικής αρθρίτιδας
Κοκαΐνη	<i>Erythroxylon coca</i>	Τοπικά αναισθητικά
d-Τουμποκουραρίνη	<i>Strychnos spp.</i> , <i>Chondodendron tomentosum</i>	Μυοχαλαρωτικά
Ταξόλη	<i>Taxus brevifolia</i>	Αντικαρκινικά
Αλκαννίνη/ Σικονίνη	<i>Alkanna tinctoria</i> , <i>Lithospermum erythrorhizon</i>	Αντιμικροβιακά, επουλωτικά, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινικά.

Η επανάσταση των μεταμοσχεύσεων δεν θα καθίστατο ποτέ δυνατή, χωρίς τη βοήθεια των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως η **κυκλοσπορίνη**, το **FK 506** και πρόσφατα η **ραπαμυκίνη**. Η ένωση αυτή είναι φυσικό προϊόν, που απομονώθηκε το 1970 από βακτήρια *Streptomyces hygroscopicus*. Οι εξαιρετικές ιδιότητες της ραπαμυκίνης οφείλονται στη δυνατότητά της να δημιουργεί δεσμούς με δύο πρωτεΐνες,

αναστέλλοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων T, που είναι τα αμυντικά κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού που επιτίθενται και καταστρέφουν τα μοσχεύματα.

Η ιστορία της **ταξόλης**, που από πολλούς θεωρείτο το “μαγικό αντικαρκινικό” φάρμακο, έχει τις ρίζες της στην αρχαιότητα (Ιλιάδα, XIII, 746). Οι ιθαγενείς της Β. Αμερικής, γνώριζαν επίσης τις μοναδικές ιδιότητες του κωνοφόρου δένδρου yew tree (smilax) και το χρησιμοποιούσαν για να γιατρεύουν διάφορες ασθένειες, περιλαμβανομένου και του καρκίνου. Η σύγχρονη ιστορία της ταξόλης αρχίζει το 1960, όταν από το εκχύλισμα του δένδρου *Taxus brevifolia* απομονώθηκε και διευκρινίστηκε η μοριακή δομή της ταξόλης. Με καθυστέρηση 20 περίπου ετών, περί το 1982, η ταξόλη πέρασε την πρώτη φάση κλινικών δοκιμών και ήδη από το 1984 άρχισε να χορηγείται πειραματικά σε ασθενείς του Πανεπιστημίου John Hopkins με εντυπωσιακά αποτελέσματα.

Παράλληλα, όπως ήταν αναμενόμενο είχε αρχίσει έντονο να εκδηλώνεται και το ενδιαφέρον των συνθετικών οργανικών χημικών. Μεταξύ των ετών 1983 και 1993, περισσότερο από τριάντα εργαστήρια, τα σημαντικότερα στον κόσμο ασχολήθηκαν με τη σύνθεση του μορίου “θρύλος”.

Το 1991, η αμερικανική φαρμακευτική εταιρεία Bristol-Meyers Squibb (BMS) αρχίζει την ευρεία εκμετάλλευση των δένδρων *Taxus brevifolia* για την απομόνωση και παραλαβή της ταξόλης με τη δυσοίωνα πρόβλεψη ότι τα αποθέματα της φύσης επαρκούν μόνο για πέντε χρόνια! Σχεδόν ταυτόχρονα διαπιστώθηκε ότι η **μπακατίνη**, συστατικό των φύλλων του *Taxus baccata* (Ιταμος), μπορεί να μετατραπεί ημισυνθετικά σε ταξόλη με μία σχετικά απλή και σύντομη ακολουθία χημικών αντιδράσεων. Έτσι, από το 1993 άρχισε η μαζική παραγωγή ημισυνθετικής ταξόλης.

Η αντικαρκινική δράση της ταξόλης είναι αντίθετη από τη δράση οποιασδήποτε άλλης μέχρι σήμερα γνωστής αντικαρκινικής ένωσης. Δηλαδή, η αναστολή της μίτωσης των ευκαρυωτικών κυττάρων δεν προκαλείται από την παρεμπόδιση στο σχηματισμό των μικροσωλήνων, όπως συνέβαινε με τα συνήθη αλκαλοειδή της βίνκας ή την κολχικίνη, αλλά αντίθετα από την επιτάχυνση της διαδικασίας σχηματισμού της πρώτης ύλης των μικροσωλήνων. Αποτέλεσμα αυτής της δράσης της ταξόλης είναι η τελική ακινητοποίηση του κυττάρου, κάτι δηλαδή ανάλογο με το να αρχίσει ένα θηλαστικό να παράγει οστικό υλικό από όλα τα κύτταρά του, με αποτέλεσμα να “οστεοποιείται”.

Η ιστορία του **ζαραγοζικού οξέος A** (zaragozic acid A) είναι αρκετά πρόσφατη. Το οξύ αυτό, απομονώθηκε από πρωτόζωα που ζούνε στον Jalon River στη Σαραγόσα της Ισπανίας. Παρουσιάζει μια βιολογική δράση ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, καθώς καταστέλλει τη δράση ενός ενζύμου που παίρνει μέρος στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στον ανθρώπινο οργανισμό. Συγχρόνως όμως, η ουσία αυτή αναστέλλει τη δράση ενός άλλου ενζύμου που θεωρείται ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση.

Η ομάδα του Καθηγητή Κυριάκου Νικολάου, πέτυχε το 1994 τη συνθετική παρασκευή του μορίου αυτού, καθώς και διαφόρων παραγώγων του με στόχο την εξεύρεση περισσότερο δραστικών αναλόγων, καθώς και τη διευκρίνιση του τρόπου δράσης του στα διάφορα βιολογικά συστήματα.

Η σύνθεση της **μπρεβετοξίνης Β** (brevetoxin B), μιας ισχυρότατης θαλάσσιας νευροτοξίνης, πραγματοποιήθηκε μετά από προσπάθειες δώδεκα ετών (Νικολάου και συνεργάτες). Η μπρεβετοξίνη Β, θεωρείται υπεύθυνη για διάφορες καταστροφές του θαλάσσιου οικοσυστήματος. Παράγεται από φύκη του γένους *Ptychodiscus brevis* Davis ή *Gymnodinium breve* Davis. Η τοξική της δράση οφείλεται στην ενεργοποίηση των δίαυλων νατρίου στις κυτταρικές μεμβράνες με αποτέλεσμα εισροή ιόντων νατρίου από το εξωκυτταρικό περιβάλλον, εντός του κυττάρου. Η λειτουργία αυτή, έχει ως αποτέλεσμα την ανατροπή της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας του κυττάρου, η οποία εκδηλώνεται αρχικά με συμπτώματα τροφικής δηλητηρίασης και ακολούθως σπασμών, αναπνευστικών προβλημάτων και τέλος παράλυσης της καρδιακής λειτουργίας.

3. Η ελληνική συνεισφορά: από τον Διοσκουρίδη στον Νικολάου

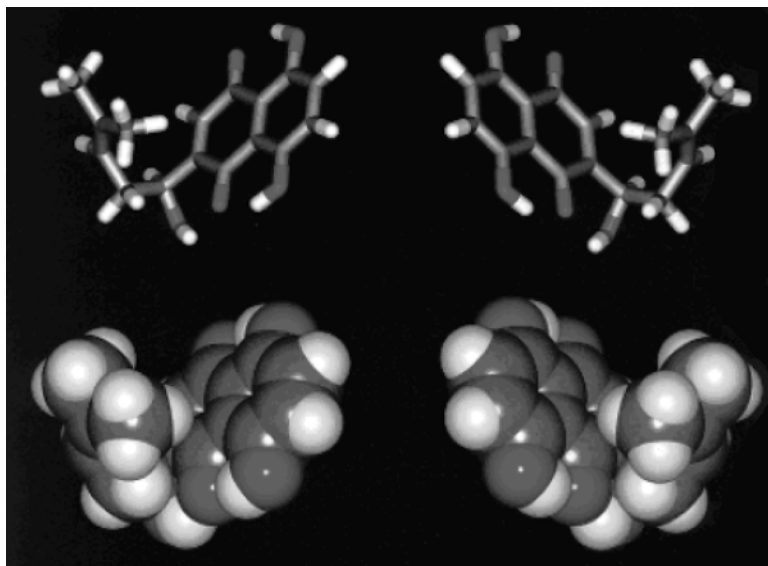
Όλα τα προαναφερθέντα, πρέπει να θεωρηθούν ως αποτέλεσμα της τρομακτικής ανάπτυξης της Οργανικής Χημείας, η οποία τα τελευταία χρόνια από κλάδος της επιστήμης της Χημείας μετεξελίχθηκε σε ένα από τους αυτοτελείς κλάδους των θετικών επιστημών. Έτσι, για πάρα πολλά χρόνια, η **Χημεία των Φυσικών Προϊόντων**, η **Βιοργανική Χημεία** και η **Βιομημητική Χημεία**, στενά συγγενείς κλάδοι της Οργανικής Χημείας, είχαν ενσωματωθεί στα προγράμματα διδασκαλίας και έρευνας των οργανικών ενώσεων.

Το εργαστήριο Οργανικής Χημείας του νεοσύστατου Τμήματος Χημικών Μηχανικών της Πολυτεχνικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, από την ίδρυσή του (1974), κατηύθυνε ένα μεγάλο μέρος των προσπαθειών του στη διδασκαλία, έρευνα και αξιοποίηση των φυσικών προϊόντων.

Η βιογένεση, η χημειοταξονόμηση και η βιολογική δράση των αιθέριων ελαίων, ενδημικών της Ελληνικής χλωρίδας φυτών, η απομόνωση και η μελέτη της χημικής σύστασης των κηρωδών επικαλύψεων διάφορων φυτικών ιστών, καθώς και η μελέτη διαφόρων δευτερογενών μεταβολιτών (ναφθοκινονικές χρωστικές, αλκαλοειδή, φλαβονοειδή, πεντα- και τετρα- κυκλικά τριτερπένια) υπήρξαν μερικά από τα αντικείμενα συστηματικής μελέτης της Χημείας Φυσικών Προϊόντων στο εργαστήριο αυτό.

Γρήγορα όμως, το ενδιαφέρον και την προσοχή προσέελκυσε η πλούσια λαϊκή παράδοση από τους αρχαίους ιατροφιλοσόφους (όπως ο Πλίνιος, ο Θεόφραστος, ο Ιπποκράτης) και ο σχετικά νεότερος Διοσκουρίδης. Μια συστηματική καταγραφή

των φαρμακευτικών φυτών με υποτιθέμενη επουλωτική δράση και διαχρονική εθνοφαρμακολογική μαρτυρία για τις αναπλαστικές τους ιδιότητες, οδήγησε στην απομόνωση (1975) των αλκαννινών, σικονινών και παραγώγων τους, μιας ομάδας στενώς συγγενών ναφθοκινονικών χρωστικών, που εμφανίζονται υπό τη μορφή και των δύο οπτικών αντιπόδων στο εξωτερικό περίβλημα των ριζών μερικών φυτικών ειδών της οικογένειας Boraginaceae, όπως είναι η *Alkanna tinctoria*, το *Lithospermum erythrorhizon* και μερικά άλλα.



Εικόνα 3. Μοριακά μοντέλα της αλκανίνης (αριστερά) και της σικονίνης (δεξιά).

Ό,τι δεν κατόρθωσε στα εκατό χρόνια περίπου ζωής η ελληνική Φαρμακοβιομηχανία, επιτεύχθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημικών Μηχανικών τα τελευταία τριάντα χρόνια. Γεννήθηκε το πρώτο ελληνικό φάρμακο προϊόν έρευνας: το histoplastin red® (ΧΡΩΠΕΙ Α.Ε.) που κατόπιν εγκρίθηκε και με τα εμπορικά σήματα ΕΡΟΥΛΟΔΕΡΜ® (ΦΑΡΜΑΛΕΞ ΑΕΒΕ) και HELIXDERM® (PNG Gerolymatos) (Εικόνα 4).

Τα προφητικά λόγια του Διοσκουρίδη:

“..... ΕΣΤΙΝ ΔΕ Η ΡΙΖΑ ΣΤΥΠΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣ ΑΥΤΟΜΑΤΑ ΕΛΚΗ ΑΦΕΨΟΜΕΝΗ ΚΗΡΩ ΚΑΙ ΕΛΕΩ. ΕΡΥΣΙΠΕΛΑΤΑ ΔΕ ΣΥΝ ΑΛΦΙΤΩ ΚΑΤΑΠΛΑΣΘΕΙΣΑ ΊΑΤΑΙ. ΘΕΡΑΠΕΥΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΛΦΟΥΣ ΚΑΙ ΛΕΠΡΑΣ ΣΥΝ ΟΣΙ ΚΑΤΑΠΛΑΣΣΟΜΕΝΗ.....”

(Πεδανίου Διοσκουρίδου Αναζαρβέως, “Περί ύλης Ιατρικής”, Λόγος Τέταρτος, 23, σ.187.) ήταν ικανά να κεντρίσουν το ενδιαφέρον του συγγραφέα αυτού του άρθρου



Εικόνα 4. Τα επουλωτικά φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα HISTOPLASTIN RED[®] και HELIXDERM[®]

στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημικών Μηχανικών του Πανεπιστημίου μας, έτσι ώστε να αφιερώσει μαζί με τους συνεργάτες του Α. Μελλίδη και Α. Ασημοπούλου το σύνολο των προσπαθειών τους τα επόμενα τριάντα χρόνια διαδοχικά στην:

- Ταυτοποίηση και ταξινόμηση πολυπλοειδών ειδών του γένους *Alkanna*.
- Απομόνωση, καθαρισμό και διευκρίνιση της χημικής δομής των χειρόμορφων αλκαννινών, σικονινών και παραγώγων τους.
- Συνθετική και ημισυνθετική παρασκευή των παραπάνω ναφθοκινονικών χρωστικών και παραγώγων τους με βιολογικό ενδιαφέρον.
- Μελέτη της επουλωτικής, αντιμικροβιακής, αντιφλεγμονώδους, αντιοξειδωτικής και αντικαρκινικής δράσης των ουσιών αυτών.
- Μελέτη της φαρμακοτεχνικής σύστασης των επουλωτικών ιδιοσκευασμάτων HISTOPLASTIN RED[®], ΕΠΟΥΛΟΔΕΡΜ[®] και HELIXDERM[®] (Εικόνα 4).
- Συνεργιστική δράση των παραπάνω κινονών (αλκαννίνες, σικονίνες) με πεντακυκλικά τριτερπένια.
- Μελέτη των αναλυτικών χαρακτήρων των ισοεξενυλοναφθαζαρινών και ανάπτυξη μεθόδων ποιοτικού και ποσοτικού προσδιορισμού αυτών στις ρίζες του φυτού *Alkanna tinctoria* και στα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα HISTOPLASTIN RED[®] και HELIXDERM[®].
- Τεχνοοικονομική μελέτη της βιομηχανικής παρασκευής του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος HISTOPLASTIN RED[®] και HELIXDERM[®].

- Συστήματα αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών
- Πολυμερισμός
- Σταθεροποίηση
- Φαρμακοτεχνικές μορφές

Έτσι ώστε οι ισοεξενυλοναφθαζαρίνες δικαίως σήμερα να αποτελούν **μια νέα τάξη φαρμάκων!**

4. Προβλήματα και προοπτικές

Αν και οι απόψεις ποικίλουν, εκτιμάται ότι μόνο το 10% από τις 500.000 έως 750.000 ειδών των ανώτερων φυτών που απαντούν στον πλανήτη μας έχουν ερευνηθεί για πιθανή βιολογική δράση. Οι εκτιμήσεις αυτές όμως είναι πολύ παρακινδυνευμένες εξαιτίας του γεγονότος ότι πολύ συχνά τα ερευνώμενα φυτά έχουν ελεγχθεί για έναν απλό τύπο, ή στην καλύτερη των περιπτώσεων για πολύ λίγους τύπους βιολογικής δράσης.

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η μεγαλύτερη φαρμακολογική έρευνα που έγινε ποτέ σε φυτικούς οργανισμούς διεξήχθη στο Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο (NCI) των Η.Π.Α. Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας, για μια χρονική περίοδο περίπου είκοσι ετών, εξετάστηκαν περίπου 120.000 φυτικά εκχυλίσματα, που αντιπροσωπεύουν περίπου 35.000 φυτικά είδη εκ των οποίων το 90% αποδείχθηκε ανεργό για ένα ή δύο πειραματικούς όγκους (από μερικές εκατοντάδες γνωστών καρκινικών όγκων) που είχαν επιλεγεί για αυτήν τη μελέτη. Έτσι λοιπόν, και αν ακόμη παραδεχθούμε ότι το 10-20 % των ειδών των ανώτερων φυτών έχουν ελεγχθεί για πιθανή αντικαρκινική δράση, εντούτοις τα φυτά αυτά θα πρέπει να θεωρηθούν ως “μη ελεγμένα” για πολλές άλλες σημαντικές φαρμακολογικές δράσεις που πιθανόν να εμφανίζουν.

Υπολογίζεται ότι κάθε τρία περίπου χρόνια εμφανίζεται στην Αμερικανική αγορά ένα νέο φάρμακο φυτικής προέλευσης, ενώ με βάση τα κεφάλαια που διατίθενται για την έρευνα των φαρμάκων φυτικής προέλευσης θα έπρεπε να εμφανίζεται ένα κάθε είκοσι χρόνια. Παρά το γεγονός όμως της προφανούς αποδοτικότητας της φαρμακευτικής έρευνας των φυσικών προϊόντων σε σχέση πάντοτε με τα συνθετικά, η Δυτική φαρμακοβιομηχανία και ειδικότερα η ελληνική, δεν έδειξε το ανάλογο ενδιαφέρον. Παρακάτω επιχειρείται μια ευρεία ανάλυση των αιτιών που κατέστησαν διστακτικές τις φαρμακευτικές βιομηχανίες στην παραπέρα αξιοποίηση των φυσικών προϊόντων.

Πρέπει ευθύς εξ' αρχής να διευκρινίσουμε ότι η ανάλυση αυτή, αφορά κυρίως τις βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες με δυνατότητα συνεκτίμησης της κατάστασης και σε άλλες με λιγότερο αναπτυγμένη τη φαρμακευτική βιομηχανία, μεταξύ των οποίων και της πατρίδας μας, αν και για αυτή θα πρέπει να δεχθούμε αρκετές διαφοροποιήσεις.

4.1. Οι πρώτες ύλες

Μια τεράστια αγορά πολλών εκατοντάδων εκατομμυρίων ανθρώπων, όπως είναι αυτή των Η.Π.Α. και της Ευρωπαϊκής Ένωσης, στην οποία πρέπει να προστεθούν και οι αγορές της Αφρικής και ενός μεγάλου μέρους της Ασιατικής ηπείρου (οι οποίες κατά κανόνα προμηθεύονται τα φάρμακά τους από Αμερικανικές και Ευρωπαϊκές εταιρείες), για τον συνεχή ανεφοδιασμό τους με φάρμακα φυτικής προέλευσης, χρειάζονται και ανάλογες ποσότητες επεξεργασμένων ή ημιεπεξεργασμένων πρώτων υλών, δηλαδή φαρμακευτικών φυτών.

Επειδή όμως κατά κανόνα, οι βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες δε διαθέτουν την απαιτούμενη φαρμακευτική χλωρίδα, θα εξαναγκάζοταν κατ' αρχήν σε αναζήτηση πρώτων υλών από άλλες χώρες, με φυσικό επακόλουθο μια ανεπιθύμητη εξάρτηση που θα υπόκειτο σε εύθραυστες εμπορικές συμφωνίες με τα γνωστά συνεπακόλουθα. Είναι λοιπόν προφανής η διστακτικότητα μιας φαρμακευτικής εταιρείας να επενδύσει 400 έως 900 εκατομμύρια \$ (στοιχεία 1994-2004) για μακροχρόνιες έρευνες, οι οποίες ενδεχομένως θα οδηγούσαν στην ανάπτυξη ενός φαρμάκου και η πιθανότητα έγκρισης είναι 1 στις 10.000, όταν η διάρκεια ισχύος ενός διπλώματος ευρεσιτεχνίας είναι είκοσι έτη.

Η έλλειψη φαρμακευτικών φυτών δεν μπορεί να αποτελέσει όμως δικαιολογία για την περίπτωση της Ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας. Η Ελλάδα έχει μία πολύ πλούσια χλωρίδα που περιλαμβάνει περίπου 5.500 αυτοφυή είδη εκ των οποίων τα 1200 είναι ενδημικά. Η ελληνική χλωρίδα αναλογικά με την έκτασή της είναι η πλουσιότερη. Εν τούτοις, η εξάρτηση των Ελληνικών βιομηχανιών από τις ξένες πολυεθνικές, των οποίων ως επί το πλείστον αποτελούν εθνικούς αντιπροσώπους, οδήγησε σε πλήρη μαρασμό την έρευνα για την αξιοποίηση των δευτερογενών μεταβολιτών των φαρμακευτικών φυτών.

4.2. Ο ρόλος της Συνθετικής Οργανικής Χημείας

Οι βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες είχαν ανέκαθεν ως στρατηγική ανάπτυξης την κατά το δυνατόν απεξάρτηση από την προμήθεια πρώτων υλών από ξένες χώρες. Έτσι, κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου και κυρίως μετά από αυτόν, γνώρισε τεράστια ανάπτυξη η Οργανική Χημεία. Με τη θεωρητική υποδομή που δημιουργήθηκε και κυρίως με τα νέα διαθέσιμα αναλυτικά όργανα, η Οργανική Χημεία εδραιώθηκε πλήρως και επειδή οι προοπτικές της ήταν απέραντες, προσέelukσε το ενδιαφέρον μερικών από τους πιο επιφανείς χημικούς της νεότερης γενιάς.

Από την άλλη πλευρά, ένα από τα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής βιομηχανίας, είναι η παραγωγή μιας μεγάλης ποικιλίας προϊόντων σε σχετικά μικρές ποσότητες με τη χρησιμοποίηση μεγάλου αριθμού μεθόδων και διαδικασιών. Επιπρόσθετα, η καθαρότητα των φαρμακευτικών προϊόντων έχει μεγαλύτερη σημασία από ότι η με-

γάλη απόδοση, την οποία κατά κανόνα επιδιώκουμε σε άλλα βιομηχανικά προϊόντα. Επομένως, οι διαδικασίες παραγωγής της φαρμακευτικής βιομηχανίας, σχετίζονται πολύ περισσότερο με τις αντίστοιχες διαδικασίες ενός τυπικού εργαστηρίου Οργανικής Χημείας, παρά με εκείνες της λεγόμενης βαριάς βιομηχανίας.

Η εδραίωση της φαρμακευτικής βιομηχανίας στην ταχύτατα εξελισσόμενη Οργανική Χημεία ήταν αναπόφευκτη. Η πρωτοκαθεδρία των συνθετικών φαρμάκων ήταν το αποτέλεσμα της “έκρηξης” της συνθετικής Οργανικής Χημείας, που οδήγησε στην ανάπτυξη συνθετικών και ημισυνθετικών μεθόδων φαρμακολογικά δραστικών ουσιών εξόχου πολυπλοκότητας, αγγίζοντας πολλές φορές τα όρια της επιστημονικής φαντασίας.

Παράλληλα, η ανάπτυξη του κλάδου της βιομημητικής, δηλαδή του κλάδου της Οργανικής Χημείας, ο οποίος προσπαθεί να μιμηθεί τις χημικές αντιδράσεις που διεξάγονται στη φύση, έχει οδηγήσει στην πραγματοποίηση πολλών βιομημητικών συνθέσεων, κυρίως στεροειδών και αλκαλοειδών.

4.3. Η αποτελεσματικότητα του φαρμακολογικού ελέγχου των φυτικών εκχυλισμάτων

Ρόλο ανασταλτικού παράγοντα στην αξιοποίηση των φυσικών προϊόντων από τη φαρμακευτική βιομηχανία, έπαιξαν και τα προβλήματα που ανακύπτουν κατά τη φαρμακολογική εξέταση των διαφόρων φυτικών εκχυλισμάτων, τα οποία μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω:

α) *Παραλλαγή από δείγμα σε δείγμα.*

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι από τον έλεγχο 2.599 νέων χημικών ουσιών φυτικής προέλευσης, μόνο για τις 160 οι ερευνητές ήταν σε θέση να δηλώσουν την προέλευσή τους από φαρμακευτικά φυτά πλήρως ταυτοποιημένα.

β) *Αποτυχία λήψης θετικών αποτελεσμάτων με ένα εκχύλισμα που περιέχει δραστικά συστατικά.*

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις απομόνωσης δευτερογενών μεταβολιτών από φυσικά προϊόντα που τελικά αποδείχθηκαν πολύτιμα φάρμακα, αν και ο αρχικός φαρμακολογικός έλεγχος των διαφόρων εκχυλισμάτων του φυτού, δεν παρουσίαζε καθόλου ή είχε πολύ μικρό ενδιαφέρον! Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι η ανακάλυψη της αντιλευχαιμικής δράσης των αλκαλοειδών του *Catharanthus roseus*, βινβλαστίνη και βινκριστίνη, ίσως να μην είχε συμβεί ποτέ, διότι τα αρχικά εκχυλίσματα του φυτού δεν υποσχόταν καμία αντικαρκινική δράση.

Παρόλα αυτά, ένας μαραθώνιος βιολογικών ελέγχων όλων των κλασμάτων κατά την πορεία των χημικών αναλύσεων του φυτού, απέδειξε την παρουσία αυτών των δύο αντιλευχαιμικών ουσιών, οι οποίες αποτελούσαν μόλις το 0.003% του αρχικού φυτικού εκχυλίσματος, ενώ τα 70 και πλέον άλλα αλκαλοειδή που υπήρχαν στο αρχι-

κό εκχύλισμα αποδεικνύονταν ανενεργά!

Μια λογική εξήγηση για αυτές τις περιπτώσεις ίσως να είναι το γεγονός ότι η δραστική ουσία υπάρχει στο αρχικό εκχύλισμα σε πολύ μικρή αναλογία. Παρόλα αυτά είναι δυνατόν, ακόμα και αν η δραστική ουσία υπάρχει στο ακατέργαστο εκχύλισμα σε ικανή ποσότητα, να μην αποκαλύπτεται η βιολογική τους δραστηριότητα, εξαιτίας της συνύπαρξης στο εκχύλισμα άλλης ή και άλλων ουσιών που δρουν ανταγωνιστικά ως προς τη δραστική ουσία.

4.4 Ο ρόλος της εξειδίκευσης στους *in vivo* ελέγχους

Ακόμη, ως αίτιο αποτυχίας λήψης θετικών αποτελεσμάτων θα πρέπει να αναφερθεί το γεγονός ότι ο φαρμακολογικός έλεγχος φυτικών εκχυλισμάτων πολλές φορές ανατίθεται σε τεχνικούς βοηθούς, οι οποίοι έχουν εκπαιδευθεί στην παρατήρηση μιας σειράς προκαθορισμένων αντιδράσεων σε ένα συγκεκριμένο βιολογικό σύστημα. Έτσι, αν ο έλεγχος γίνει *in vitro* ενδεχομένως να μην υπάρξουν λάθη. Στην περίπτωση όμως μιας *in vivo* δοκιμασίας, οι τεχνικοί βοηθοί που δεν έχουν καλό υπόβαθρο φαρμακολογίας, δεν είναι σε θέση να ανταπεξέλθουν ικανοποιητικά στις απαιτήσεις τέτοιων εξετάσεων.

Αλλά και οι καλά εκπαιδευμένοι φαρμακολόγοι, οι οποίοι όμως δεν έχουν πειραματιστεί με ακατέργαστα φυτικά εκχυλίσματα, θα πρέπει να αναπροσαρμόσουν τον τρόπο σκέψης τους, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι άλλο πράγμα είναι η εισαγωγή σε ένα πειραματόζωο ή άλλο βιολογικό σύστημα μιας καθαρής χημικής ουσίας και άλλο η εισαγωγή ενός φυτικού εκχυλίσματος που δεν είναι μία 100% καθαρή ουσία.

4.5. Η δυστοκία στην απονομή διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας

Ένας ακόμη λόγος που κατέστησε επιφυλακτική την παγκόσμια φαρμακοβιομηχανία έναντι των φυσικών προϊόντων, αποτελεί το γεγονός ότι η προστασία με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (πατέντα) μιας φαρμακευτικής ουσίας φυτικής προέλευσης, είναι μια πολύ επισφαλής υπόθεση.

Πράγματι, αν εξαιρέσουμε την περίπτωση της ασπιρίνης, υπάρχει μια σειρά περιπτώσεων που έχουν απασχολήσει τις αρμόδιες υπηρεσίες απονομής διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, στις οποίες θεωρήθηκε ότι η απλή απομόνωση μιας ουσίας από ένα φυσικό προϊόν, με σκοπό να παραχθεί μια καθαρή ή περισσότερο σταθερή ουσία, δε δημιουργεί βάσιμη αξίωση απονομής διπλώματος ευρεσιτεχνίας.

Είναι γνωστή άλλωστε, η περίπτωση της μη απονομής διπλώματος ευρεσιτεχνίας στην περίπτωση της βιταμίνης C, διότι το δικαστήριο θεώρησε ότι αποτελούσε συστατικό του χυμού του λεμονιού, επομένως θεωρήθηκε ως μία λειτουργία των νόμων της φύσης, με δυσδιάκριτη την ανθρώπινη παρέμβαση έτσι ώστε να μην δικαιολογεί την απονομή διπλώματος ευρεσιτεχνίας.

Αντίθετα, για την περίπτωση της ασπιρίνης, η καθαρή χημική ένωση θεωρήθηκε ότι ήταν επιδεικτική απονομής διπλώματος ευρεσιτεχνίας, εξαιτίας της νέας της χρήσης για την οποία προτάθηκε από τον εφευρέτη της. Σε άλλες πάλι περιπτώσεις απομόνωσης ουσιών από φυσικά προϊόντα, ακόμη και αν η ουσία δεν θεωρείται ότι επιδέχεται προστασία με πατέντα, είναι δυνατό να απονεμηθεί δίπλωμα ευρεσιτεχνίας στη μέθοδο απομόνωσης της ουσίας αυτής.

Καθίσταται λοιπόν αντιληπτό, αυτό που εκ προοιμίου τονίστηκε, ότι δηλαδή η υπόθεση απονομής διπλώματος ευρεσιτεχνίας σε φυσικά προϊόντα, είναι εξαιρετικά επισφαλής για τον εφευρέτη. Διότι, η νομική σκέψη των δικαστών που θα απονεύμουν το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, κυριολεκτικά ακροβατεί, προκειμένου να οριοθετήσει την ανθρώπινη παρέμβαση στις αρχές λειτουργίας της φύσης και των προϊόντων αυτής.

Έτσι, η εξαιρετικά αμφισβητούμενη προοπτική απονομής διπλώματος ευρεσιτεχνίας σε ένα φαρμακευτικό προϊόν φυτικής προέλευσης, καθιστά εξόχως επιφυλακτική μια εταιρεία, προκειμένου να επενδύσει πολλές εκατοντάδες εκατομμύρια ευρώ και πολύτιμο χρόνο (10-20 ετών), που απαιτούνται για την ανάπτυξη ενός νέου προϊόντος.

Για το λόγο αυτό, στρέφεται ευκολότερα στην έρευνα και ανάπτυξη νέων συνθετικών φαρμάκων, των οποίων η προστασία με την απονομή σχετικών διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, μπορεί να θεωρηθεί εκ προοιμίου δεδομένη.

5. Οι κυτταροκαλλιέργειες ως εναλλακτικές πηγές βιολογικά δραστηκών δευτερογενών μεταβολιτών

Τα φυσικά προϊόντα φυτικής προέλευσης θα συνεχίσουν να θεωρούνται σημαντικές πηγές και πρότυπα γευστικών ουσιών, αρωμάτων, ελαίων, σαπουνιών, κόμμεων, ρητινών, εντομοκτόνων και άλλων βιομηχανικών και γεωργικών πρώτων υλών. Κυρίως όμως, θα συνεχίσουν να θεωρούνται ένα ανεξάντλητο θεραπευτικό οπλοστάσιο ουσιών και ιδεών.

Τα τελευταία όμως χρόνια, παρατηρείται μια συνεχώς αυξανόμενη δυσκολία που σχετίζεται με τη συνεχή και ασφαλή προμήθεια φαρμακευτικών φυτών εξαιτίας μιας δραστηκής μείωσης της χλωρίδας σε παγκόσμιο επίπεδο, οφειλόμενης στην καταστροφή του φυσικού περιβάλλοντος, την αλόγιστη εκμετάλλευση, το συνεχώς αυξανόμενο εργατικό κόστος και διάφορες τεχνικές, οικονομικές ή άλλου είδους δυσκολίες που αφορούν στη συλλογή και αξιοποίηση των αυτοφυών φυτών.

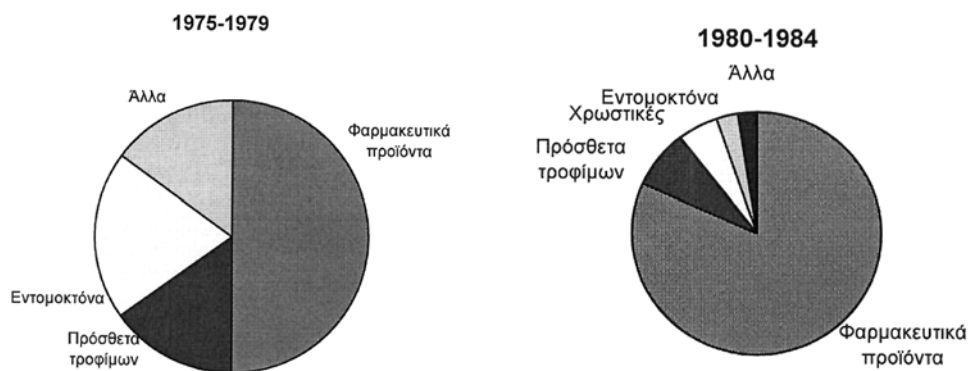
Με τη βοήθεια της βιοτεχνολογίας και ειδικότερα με την ανάπτυξη της τεχνικής ιστοκαλλιέργειας φυτικών κυττάρων (plant tissue culture) παρακάμπτονται πολλές από τις παραπάνω δυσκολίες, που αποτελούν εμπόδιο στην παραλαβή φαρμακευτι-

κών ουσιών από φυσικά προϊόντα.

Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα που εμφανίζει η τεχνική των κυτταρικών καλλιιεργειών, θα μπορούσαν να συνοψισθούν στα εξής:

1. Χρήσιμες φαρμακευτικές ουσίες θα μπορούσαν να παραχθούν κάτω από περιβαλλοντικά ελεγχόμενες συνθήκες, ανεξάρτητα των κλιματολογικών αλλαγών και των εδαφικών συνθηκών.
2. Τα καλλιεργούμενα κύτταρα είναι απαλλαγμένα μικροβίων και εντόμων.
3. Τα κύτταρα οποιουδήποτε φυτικού είδους, τροπικού ή αλπικού, θα μπορούν εύκολα να πολλαπλασιαστούν, προκειμένου στη συνέχεια να παραχθούν εξειδικευμένοι δευτερογενείς μεταβολίτες.
4. Οι χρήσεις αυτοματοποιημένων συσκευών ελέγχου της κυτταρικής ανάπτυξης και γενικά της όλης μεταβολικής διαδικασίας, συμβάλλουν στη δραστική μείωση του κόστους εργασίας και βελτιώνουν την απόδοση.

Το εμπορικό ενδιαφέρον για την παραγωγή φαρμακευτικών ουσιών φυτικής προέλευσης με τη βοήθεια ιστοκαλλιιεργειών φυτικών κυττάρων (plant tissue cultures), αποδεικνύεται από τη μεγάλη αύξηση του αριθμού των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας (patents) που αναφέρονται στους δευτερογενείς μεταβολίτες με φαρμακολογική δράση. Είναι ενδεικτική η μεγάλη αύξηση του αριθμού των πατεντών αυτών, που παρατηρήθηκε μεταξύ των ετών 1975 και 1984 στην Ιαπωνία, μια χώρα με αξιόλογη έρευνα στον τομέα της βιοτεχνολογίας.



Σχήμα 1. Ιαπωνικά διπλώματα ευρεσιτεχνίας που σχετίζονται με δευτερογενείς μεταβολίτες που παράχθηκαν με τη μέθοδο της ιστοκαλλιιεργείας φυτικών κυττάρων.

Παρά το γεγονός ότι η βιοτεχνολογική παραγωγή δευτερογενών μεταβολιτών, ιδιαίτερος με την ανάπτυξη συστημάτων κυτταρικών εναιωρημάτων (cell suspension

systems), κατόρθωσε τη σύνθεση πενήντα και πλέον φυσικών προϊόντων (μεταξύ των οποίων αλκαλοειδή *Catharanthus*, γλυκοζίδια *Digitalis*, αλκαλοειδή του οπίου, σικο-νίνη, νικοτίνη κ.α.) σε ποσότητες μεγαλύτερες από εκείνες που παράγονται στο αντίστοιχο φυτό, εν τούτοις πολλά προβλήματα περιμένουν την επίλυσή τους.

6. Συμπεράσματα

Η περιβαλλοντική καταστροφή του πλανήτη μας, εκδηλώνεται με διάφορα οικολογικά συμπτώματα με εμφανέστερα στις μέρες μας την αποψύλωση των δασών, την υποβάθμιση των εδαφών, τη μείωση των υδατικών αποθεμάτων, τον περιορισμό της χερσαίας και θαλάσσιας βιοποικιλότητας, την εκτεταμένη ερημοποίηση και την αύξηση της θερμοκρασίας παγκοσμίως.

Με δεδομένο, μεταξύ των άλλων, το ρόλο των φυσικών προϊόντων ως μιας κιβωτού ανεκτίμητων πληροφοριών από όπου αντλούν τις ιδέες τους μία μεγάλη ομάδα των βιολογικών επιστημών, η βιοτεχνολογία, η βιοργανική Χημεία, η βιομημική Χημεία, η συνδυαστική Χημεία (combinatorial chemistry) και βέβαια οι σύγχρονοι αρχιτέκτονες της οργανικής σύνθεσης των μορίων, η Χημεία των φυσικών προϊόντων, επίκαιρη όσο ποτέ καλείται να παίξει ένα πρωταρχικό ρόλο στην αξιοποίηση ενός οπλοστασίου ουσιών και ιδεών που χάνεται.

- Η ένταξη ως υποχρεωτικού του μαθήματος της Χημείας των Φυσικών προϊόντων με πλήρη εργαστηριακή υποστήριξη στα Πανεπιστημιακά προγράμματα,
- Η συστηματική καταγραφή, διαφύλαξη και αξιοποίηση της πλούσιας ελληνικής χλωρίδας και ιδιαίτερα των ενδημικών φυτών,
- Η ίδρυση Ινστιτούτου Φυσικών Προϊόντων με έμφαση στα φαρμακευτικά φυτά,
- Η παροχή κινήτρων για οργανωμένες καλλιέργειες φαρμακευτικών φυτών στα πλαίσια της στρατηγικής αναδιάρθρωσης των γεωργικών εκμεταλλεύσεων,
- Η αναπροσαρμογή της ελληνικής νομοθεσίας που σχετίζεται με την απονομή διπλώματος ευρεσιτεχνίας σε ουσίες, χρήσεις και διεργασίες απομόνωσης και παραλαβής ουσιών από φυσικά προϊόντα,
- Η αναθεώρηση του καθεστώτος που διέπει την έγκριση και κυκλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων φυτικής προέλευσης από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), είναι μερικές μόνο από τις επείγουσες προτεραιότητες εθνικής εμβέλειας.
-

Βιβλιογραφία

1. Wagner, H. and Wolff P., 1977. *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity*. Springer-Verlag, New York.

2. Papageorgiou, V.P., 1978. *Wound Healing Properties of Naphthoquinone Pigments from Alkanna tinctoria*. *Experientia*, 34: 1499-1500.
3. Papageorgiou, V.P., 1980. *Naturally Occurring Isohexenylnaphthazarin Pigments: A New Class of Drugs*. *Planta Med.*, 38:193 -203.
4. Fujita, Y. and Tabata M., 1987. *Secondary Metabolites from Plant Cells- Pharmaceutical applications and progress in commercial production*. *Plant Tissue and Cell Culture*, Alan R. Liss, Inc.: 169-185.
5. Nicolaou, K.C., Dai, W.M. and Guy R.K., 1994. *Chemistry and Biology of Taxol*. *Angewandte Chemie, Int. Edition*, 33(1): 15-44.
6. Papageorgiou, V.P., Assimopoulou, A.N., Couladouros, E.A., Hepworth, D. and Nicolaou, K.C., 1999. *Chemistry and Biology of Alkannins, Shikonins and Related Naphthazarin Natural Products*. *Angewandte Chemie, Int. Edition*, 38(3): 270-301.
7. Papageorgiou, V.P., Assimopoulou, A.N., Samanidou, V.F. and Papadoyannis, I., 2006. *Recent advances in chemistry, biology and biotechnology of alkannins and shikonins*. *Current Organic Chemistry*, 10(16): 2123-2142.
8. Newman, D.J. and Cragg, G.M., 2007. *Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years*. *Journal of Natural Products*, 70(3):461-77.