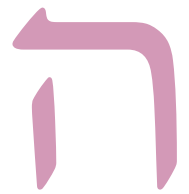


חומרים צמחיים כמקור לתרופות

ד"ר ענת אלמן

המכון למדעי המזון, מכון וולקני



צמחייה העשירה על פני כדור הארץ תורמת לאדם מבחינות רבות, ביניהן תזונה ורפואה.

את ההשפעה הרפואית של הצמחים גילו הקדמונים ביבשות שונות כבר לפני עשרות אלפי שנים. על אף שבתקופות הקדומות לא הייתה החלפת ידע דרך אינטרנט, טלוויזיה, רדיו או אמצעים טכנולוגיים אחרים, ותנועת האוכלוסייה בין מדינות ויבשות הייתה מוגבלת, התגבש רעיון דומה בתרבויות השונות: ישנם צמחים המכילים חומרים המיטיבים עם בריאות האדם. צמחים אלו הוגדרו כצמחי מרפא, ושימשו את האנושות עוד לפני עידן תעשיית התרופות - התעשייה הפרמצבטית. מרשמים שנכתבו לפני אלפי שנים מתעדים טיפול בצמחי מרפא על פפירוסים ולוחות אבן ממצרים הקדומה, מסין העתיקה וממקומות נוספים.

עם התקדמות הטכנולוגיה המדעית הופנה הזרקור לעבר תרופות שהמדען יכול לייצר במעבדה, ו"תרופות הסבתא" נזנחו. מסיבות שונות, ההכרה בחשיבותה של בחינה מחודשת של יכולתן של תרופות הסבתא להשפיע על בריאותנו גברה בעשורים האחרונים, וכך התפתחו ענפי מחקר הקרויים אתנובוטניקה ואתנופרמקולוגיה. ענפים אלה חוקרים את השימוש בצמחי המרפא בתרבויות השונות ואת השפעתם של החומרים הצמחיים במודלים המקובלים במדע המודרני והמחקרים מצבי חולי בניסויי מעבדה. כדי לקדם את הידע האתנובוטני ואת תרופות הסבתא בכל יבשת ובכל מדינה פועלים כיום מדענים הבוחנים במעבדותיהם, בעזרת כלים מדעיים מודרניים, את צמחי המרפא של אותה מדינה או יבשת. תוצאות מחקרים אלו מעידות כי החומרים הצמחיים משפרים את בריאותנו, את איכות חיינו,

מקטינים תחלואה, ומשפרים את רמת ההתמודדות שלנו עם תחלואה.

מעניין לציין כי חומרים צמחיים יכולים לחקות באופן חלקי את פעולתם הביולוגית של חומרים המצויים בגופנו באופן טבעי. לדוגמה, הסויה מכילה פיטואסטרוגנים, שהם אסטרוגנים ממקור צמחי, ופעילותם דומה לפעילותו של ההורמון הנשי אסטרוגן (Bennetau-Pelissero, 2016); פעילות הקנבינואידים שבצמח הקנאביס דומה לפעילות האנדוקנבינואידים הנוצרים בגוף האדם (Mechoulam et al., 2014); והמורפין, המופק מצמח הפרג, מחקה את פעילותם של האופיאטים שבגופנו (Laux-Biehlmann et al., 2013).

תרופות קונבנציונליות שפותחו מצמחים

חומרים צמחיים שימשו השראה לפיתוח תרופות קונבנציונליות, וכיום ישנן תרופות במרשם רופא שהחומרים הפעילים בהן הופקו במקור מצמחים. בחלק מהמקרים, למדה תעשיית התרופות לייצר חומרים פעילים אלו או נגזרות פעילות שלהם באופן מלאכותי במעבדות. התהליך לגילוי חומר צמחי בעל פעילות רפואית הוא ארוך ורב שלבי, ותוכלו לקרוא עליו במאמר הסקירה (Sharma and Gupta, 2015). ישנן שתי דרכים עיקריות בעזרתן מקבלים החלטה האם לפתח תרופה מצמח מסוים. האחת קשורה לידע האתנובוטני, כאשר החוקרים מעוניינים לבדוק אם יש אמת בהשפעה הרפואית המיוחסת לצמח מסוים ברפואה העממית. הדרך השנייה היא ביצוע סריקה של מיצויים צמחיים רבים במערכת מודל למחלה מסוימת, ואיתור צמח שישיפע באופן הרצוי על הפרמטר עליו אנו רוצים

התרופות האמריקאי (FDA) לטיפול בחולי סרטן, וניתנה לחולים רבים ברחבי העולם (Wani and Horwitz, 2014). וינקריסטין ווינבלסטין - שני אלקלואידים מצמח הווינקה, המשמשים גם הם כטיפולים אנטי-סרטניים ופועלים כנגד תאים סרטניים במנגנון השונה ממנגנון הפעולה של טאקסול (Moudi et al., 2013).

4. תרופה לסוכרת מטיפוס 2

מטפורמין (Metformin) היא נגזרת של החומר שבודד מהצמח (*Galega officinalis* Thomas, 2017). הצמח תועד במאה ה-17 כמתאים לטיפול בסימפטומים של מחלה המוכרת כיום כמחלת הסוכרת. התרכובת המסוימת של מטפורפין יוצרה לראשונה ב-1922, אולם פיתוחה לא התקדם בשל ייצור האינסולין שהתקדם באותה תקופה. בשנות ה-50 של המאה הקודמת פורסמו תכונותיה של המולקולה, היא קיבלה את השם גלוקופאג' (*Glucophage*) שמשמעו "אוכלת גלוקוז", החלה לשמש לטיפול בסוכרת, ואושרה לשימוש בארה"ב בשנת 1994. מאז צורכים אותה עשרות מיליוני חולים.

5. תרופה לטיפול באי-ספיקת לב ובהפרעות בקצב הלב

החומר הפעיל בתרופה זו הוא דיגוקסין, המופק מהעלים של הצמח אצבעונית (*Digitalis Purpurea*). הדיגוקסין משמש לטיפול זה 230 שנים. מנגנון הפעולה העיקרי שלו הוא עיכוב משאבת נתרן-אשלגן בשריר הלב (Ziff et al., 2016).

האיור בעמוד הבא מציג את המבנה הכימי המסובך של המולקולות הצמחיות מורפין, מטפורמין, ארטמיסינין, דיגוקסין וטאקסול. למולקולות אלה יש מסלולי ייצור (סינתזה) מיוחדים, שלעיתים אף חברות התרופות מתקשות לחקות אותם במעבדותיהן.



להשפיע ולמצוא תרופה בעבורו. כלי המחקר המצויים בידי המדען ומשמשים להערכת הפעילות הרפואית של החומר הצמחי הם חישובים בעזרת תוכנות מחשב ייעודיות, ניסויים כימיים וביוכימיים, ניסויים בתרבויות תאים, ניסויים בבעלי חיים, ובשלב הסופי - ניסויים בבני אדם.

במקור, כמובן, הצמחים לא מייצרים חומרים אלו לתועלתנו אלא לתועלתם. לחומרים אלו תפקידים שונים בצמח, כגון הגנה מפני חרקים מזיקים, הגנה מפני נזקי קרינה, הגנה מפני חומרים מחמצנים, ולפעמים אלו חומרים הנותנים לצמח את צבעו. להלן דוגמות לתרופות שפותחו מצמחים, והניתנות לחולה באמצעות מרשם רופא:

1. תרופה למלריה

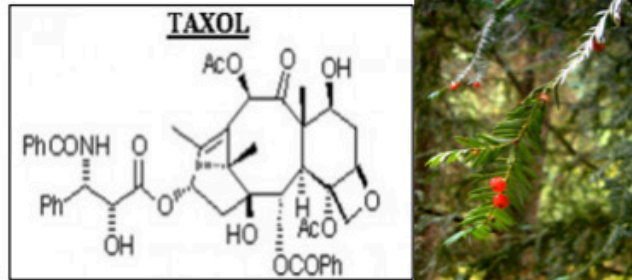
בשנת 2015 הוענק פרס נובל לפיזיולוגיה ורפואה למדענית הסינית פרופסור טו יויו על פיתוח תרופה למחלת המלריה מחומר המצוי בצמח המרפא לענה חד שנתית (*Artemisia annua*). פרופסור טו יויו וצוות המחקר שלה נעזרו במרשמים סיניים קדומים, ובדקו את יעילותם של מאות מיצויים צמחיים כנגד הטפילים הגורמים למחלת המלריה (Milhous and Weina, 2010; Zhang, 2016). הם גילו את החומר הפעיל - ארטמיסינין, בידדו אותו, ופיתחו אותו כתרופה לטיפול במלריה. תרופה זו הצילה חולים רבים ממוות באזורים מוכי מלריה.

2. תרופה לשיכוך כאבים והרדמה

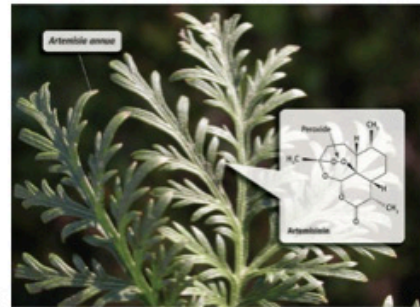
המורפין התגלה בשנת 1804 וכונה "מורפיום" על שם אל החלומות היווני מורפיאוס. המורפין הינו אופיאט המופק מצמח הפרג (*Papaver somniferum* Laux-Biehlmann et al., 2013). בדומה לאופיאטים אחרים, המורפין פועל על הקולטנים (רצפטורים) האופיואידים שבמערכת העצבים המרכזית ויש לו אפקט משכך כאבים. עם זאת, חשוב לציין כי למורפין אפקט ממכר. מעניין לציין כי גופנו מייצר חומרים בעלי מבנה דומה - אופיאטים, המשפיעים על מערכת העצבים לאחר קישורם לקולטן על תאי העצב.

3. תרופות לטיפול בסרטן:

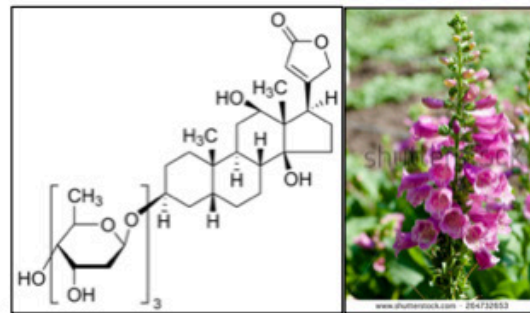
טאקסול - צמח המשמש כתרופה אנטי-סרטנית. בשנות ה-60 של המאה הקודמת נערך מיזם במסגרתו חיפשו חומרים צמחיים שיכולים להתפתח לתרופות אנטי-סרטניות. לצורך זה נסרקו בארה"ב מאות מיצויים צמחיים לפעילות אנטי-סרטנית. המיצוי שהראה את הפעילות האנטי-סרטנית הטובה ביותר הופק מקליפת העץ *Taxus brevifolia* הגדל בארה"ב. מיצוי זה הראה יעילות בעיכוב חלוקת תאי סרטן, בעיכוב נידת תאי הסרטן, בעיכוב התפתחותם של גידולים סרטניים בחיות מעבדה, ובהארכת חייהן של החיות החולות. מהמיצוי בודד החומר האנטי-סרטני וקיבל את השם Taxol. התרופה אושרה ע"י מינהל



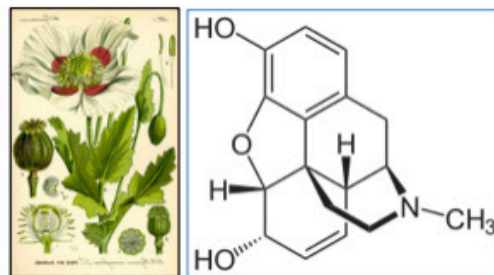
טקסול לטיפול בסרטן.



ארטמיסינין מלענה חד זרעית לטיפול במלריה.



דיגוקסין מאצבעונית לטיפול בלב.



מורפין מ- *Papaver somniferum* פרג כנגד כאב.



מטפורמין מ- *Galega officinalis*.

דוגמות לתרופות שהטבע מייצר

- Bennetau-Pelissero, C., (2016) Risks and benefits of phytoestrogens: where are we now? *Curr Opin Clin Nutr*, 19 (6), 477-483.
- Chikara, S.; Nagaprashantha, L. D.; Singhal, J.; Horne, D.; Awasthi, S.; Singhal, S. S., (2018) Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Lett*, 413, 122-134.
- Laux-Biehlmann, A.; Mouheiche, J.; Veriepe, J.; Goumon, Y., (2013) Endogenous Morphine and Its Metabolites in Mammals: History, Synthesis, Localization and Perspectives. *Neuroscience*, 233, 95-117.
- Mechoulam, R.; Hanus, L. O.; Pertwee, R.; Howlett, A. C., (2014) Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci*, 15 (11), 757-764.
- Milhous, W. K.; Weina, P. J., (2010) The Botanical Solution for Malaria. *Science*, 327 (5963), 279-280.
- Moudi, M.; Go, R.; Yien, C. Y.; Nazre, M., (2013) Vinca alkaloids. *Int J Prev Med*, 4 (11), 1231-5.
- Sharma, S. B.; Gupta, R., (2015) Drug Development from Natural Resource: A Systematic Approach. *Mini-Rev Med Chem*, 15 (1), 52-57.
- Thomas, I.; Gregg, B., (2017) Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes*, 18 (1), 10-16.
- Wani, M. C.; Horwitz, S. B., (2014) Nature as a remarkable chemist: a personal story of the discovery and development of Taxol. *Anti-Cancer Drug*, 25 (5), 482-487.
- Zhang, R. W., (2016) Artemisinin (Qinghaosu) Nobel Prize, anti-malaria, and beyond. *Chin J Nat Med*, 14 (1), 1-2.
- Zhu, F. M.; Du, B.; Xu, B. J., (2018) Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. *Crit Rev Food Sci*, 58 (8), 1260-1270.
- Ziff, O. J.; Kotecha, D., (2016) Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovas Med*, 26 (7), 585-595

פעילויות ביולוגיות של חומרים צמחיים

היכולת של חומרים מהצמחים לסייע לגוף להתגבר על מחלות שונות נובעת מיכולתם לעכב או להגביר תהליכים ביולוגיים המעורבים בהתפתחותן של מחלות שונות, ולמנוע תהליכים הרסניים. להלן שתי דוגמות לכך:

1. **פעילויות אנטי-דלקתיות של חומרים צמחיים.**
מצבי דלקת לוקחים חלק במחלות רבות בגופנו. אין הכוונה רק למחלות זיהומיות הנגרמות על ידי חיידקים יוצרי דלקת אלא למצבים בגוף בהם מתלקחים תהליכים בעלי מנגנון הדומה לתהליכי הדלקת שמפעילים החיידקים. במצבים אלו מופרשים מתאי מערכת החיסון ומתאי הרקמה החולה חלבונים קטנים המעבירים מידע לתאים אחרים ומניעים אותם לתהליך דלקתי. בתהליך הדלקת מופרשים חומרים שתפקידם המקורי הוא להרוג חיידקים, אולם על אף שהמצב הדלקתי אינו נובע מדלקת זיהומית, מופרשים חומרים מזיקים אלו והורגים את תאי הרקמה. מחקרים רבים הראו כי חומרים שמקורם בצמחים מפחיתים תהליכים כאלו, וכפועל יוצא מסייעים בהפחתת התהליך הדלקתי, בהפחתת עוצמת המחלה ובהחלמת הרקמה (Zhu et al., 2018).

2. **פעילויות נוגדות חימצון (אנטי-אוקסידנטיות) של חומרים צמחיים.** בתנאים פיזיולוגיים ישנו שיווי משקל בין ייצור נגזרות חמצן פעילות reactive oxygen species (ROS) ופירוקן. חשוב לציין כי ה-ROS חיוניות לתפקודם הנורמלי של התאים. אולם, במחלות רבות ישנה עלייה משמעותית ברמות ה-ROS ובעקה החימצונית (oxidative stress). לרבים מהחומרים הצמחיים פעילויות נוגדות חימצון, כלומר פעילויות המנטרלות את השפעתן השלילית של ROS התוקפות מולקולות ביולוגיות דוגמת הדנ"א (DNA), חלבונים התא, ומרכיבים שונים בקרום התא. כתוצאה מכך מתפתח מצב הקרוי עקה חימצונית, ומחקרים רבים מראים כי לעקה החימצונית תפקיד חשוב בהתפתחותן של מחלות רבות ושונות. לגוף יש אומנם מנגנונים אנזימטיים להתמודדות עם העלייה ב-ROS ולהפחתת העקה החימצונית, אולם קיימת חלופה להפחתת העקה החימצונית בגוף, והיא צריכה של חומרים נוגדי חימצון ממקורות חיצוניים. אפשרות אחת היא צריכה של תוספי תזונה בעלי פעילות נוגדת חימצון, ואפשרות שנייה, זולה יותר, היא צריכה של מולקולות נוגדות חימצון מאכילת ירקות ופירות המכילים חומרים בעלי פעילות מסוג זה, היכולים להגן על התאים מעקה חימצונית. לכן, כדי למנוע היווצרות עקה חימצונית, ובכך לסייע לגוף למנוע התפתחות מחלות דוגמת סרטן, מומלץ לצרוך תוצרת חקלאית מגוונת המכילה נוגדי חימצון מקבוצות כימיות שונות (Chikara et al., 2018).