

Pilgiftets väg till medicinskåpet

Det började på Linnés tid. Forskningresande från Europa fick upp ögonen för droger och gifter som användes inom folkmedicin i tropiska länder och kom så småningom att utnyttja dessa för att producera egna läkemedel. Men etnofarmakologi är inte bara historia, sådan forskning pågår än idag, både på universitet och inom läkemedelsindustrin.

Stryknin räknas som etnofarmakologernas första produkt. På sin väg från pilgift på Java till medicinskåpet i Paris hanterades växtextraktet av naturalhistoriker, läkare och kemister. Det uppfyller därmed kriterierna för att få kallas ett etnofarmakologiskt framtaget läkemedel, även om det sedemera visade sig att stryknin inte har några terapeutiska egenskaper i doser som inte också är toxiska.

Etnofarmakologi definieras nämligen som ett tvärvetenskapligt utforskande av biologiskt aktiva substanser som traditionellt använts eller observerats av människan.

För definitionen står Bo Holmstedt, professor emeritus i toxikologi vid Karolinska institutet, och Jan G Bruhn, universitetslektor i farmakognosi (den vetenskap som studerar naturligt förekommande struktur-effektsamband med läkemedelspotential) vid Uppsala universitet.

Linné var både botanist och läkare

– En del ser fortfarande inte riktigt nyktert på etnofarmakologi, utan är antingen kraftigt för eller kraftigt emot, säger Jan G Bruhn, och man kan ibland få känslan av att detta är något som den vanliga medicinen inte bryr sig om. Det är helt fel. Det mesta av kunskapsområdet kommer från gamla läkare. Linné var till exempel både botanist och läkare.

Enligt Jan G Bruhn kommer 30–40 procent av läkemedlen i Fass från naturen.

Intervju

KARIN BERGQVIST

Bo Holmstedt hos waikaindianerna i Amazonas på 1960-talet. Uppsamling av växtsaft från det inre av barken hos växten *Virola*. Växtsaften indunstas till ett hallucinogent pulver som inhaleras. Bo Holmstedts analyser visade senare att det innehåller ett ämne som liknar serotonin.

– Ta till exempel alla antibiotika. De har hämtats från naturen, men idag kontrollerar vi produktionen på laboratorier.

Jan G Bruhn läser i Fass och hittar ursodeoxykolsyra, som används för att lösa upp gallstenar. Den kommer ursprungligen från björngalla. Han bläddrar vidare.

– Östrogenderivat, det renas fram från dräktiga ston. Morfin, det isoleras från opiumvallmon, liksom kodein och noskapin.

Alla naturpreparat bland de moderna läkemedlen har inte använts i folkmedicin, och räknas inte som etnofarmakologiska fynd. Men en stor del har sitt ursprung i traditionellt använda substanser från olika kulturer. De flesta kommer från växter. Några exempel, som alla kan hittas i årets Fass, är efedrin, pilokarpin, vinkristin, digitoxin, kinin och atropin.

Bo Holmstedt har skrivit en utförlig

översikt om etnofarmakologi. Hans intresse för ämnet sträcker sig decennier tillbaka och ledde honom bland annat till Amazonas på 1960-talet. Där studerade han en hallucinogen drog som waikaindianerna använder vid särskilda riter. Bo Holmstedt inte bara prövade drogen själv – och upplevde synrubbingar som gjorde att han såg vissa saker som större och andra som mindre än de var – utan undersökte också de ingående ämnenas struktur och fann att det

aktiva ämnet liknar signalsubstansen serotonin.

Afrikansk ordal blev medicin mot grön starr

Bo Holmstedt var också i Old Calabar i Nigeria på 1960-talet, där en böna var föremål för hans intresse. Den heter kalabarböna och är frukten från en lianväxt av släktet Physostigma.

– Jag samlade in både etnofarmakologiska kunskaper och själva bönorna, säger Bo Holmstedt.

Han skrev sedan en uppsats om kalabarbönans roll som så kallad ordal i efikfolkets kultur och om hur den kom att övergå till att bli råvara för medicin mot grön starr.

Ordal, eller gudsdom, är ett sätt att skipa rättvisa genom att den misstänktes skuld avgörs genom ett tecken från gudarna. I Sverige hade man vattenprovet, där den misstänkte bands och kastades i vattnet. Den som sjönk var skyldig, den som flöt oskyldig. Efikfolkets variant var att den som överlevde ett avkok på giftiga kalabarbönor var oskyldig.

– Skotska missionärer förskräcktes över seden, berättar Bo Holmstedt.

Genom deras försorg kom bönorna till Edinburgh vid mitten av 1800-talet och där började det vetenskapliga dissekerandet av dem.

Kalabarbönan visade sig innehålla fysostigmin, en alkaloid som hämmar nedbrytningen av acetylkolin. Därmed förstärks kolinerga effekter; pupillerna dras ihop, tarmrörelser och produktion av magsaft stimuleras och överledning mellan nerv och skelettmuskler förstärks. Fysostigmin har, förutom mot

Älgört, *Filipendula ulmaria*, vanlig växt i Sverige, som använts inom folkmedicinen mot värk, speciellt huvudvärk. Den innehåller salicylsyra.

Några etnofarmakologiskt upptäckta läkemedel.

Läkemedel	Medicinsk användning	Växt
Acetylsalicylsyra	Smärtstillande, antiinflammatoriskt	<i>Filipendula ulmaria</i> (älgört)
Atropin	Pupillutvidgande	<i>Atropa belladonna</i> (belladonna)
Koffein	Uppiggande	<i>Camellia sinensis</i> (tebuske)
Kokain	Ögonanestetikum	<i>Erythoxylum coca</i> (kokabuske)
Kodein	Smärtstillande, hostlindrande	<i>Papaver somniferum</i> (opievallmo)
Digoxin	Vid hjärtsvikt	<i>Digitalis purpurea</i> (fingerborgsblomma)
Digitoxin	Vid hjärtsvikt	<i>Digitalis purpurea</i> (fingerborgsblomma)
Efedrin	Bronkodilaterande	<i>Ephedra sinica</i>
Hyoscyamin	Antikolinergisk	<i>Hyoscyamus niger</i> (bolmört)
Ipratropium	Bronkodilaterande	<i>Hyoscyamus niger</i> (bolmört)
Morfin	Smärtstillande	<i>Papaver somniferum</i> (pievallmo)
Noskapin	Hostlindrande	<i>Papaver somniferum</i> (opievallmo)
Papaverin	Kramplösande	<i>Papaver somniferum</i> (opievallmo)
Fysostigmin	Vid galukom	<i>Physostigma venenosum</i> (kalabarböna)
Pilokarpin	Vid glaukom	<i>Pilocarpus jaborandi</i> (jaborandiblåd)
Podofyllotoxin	Vid kondylom	<i>Podophyllum peltatum</i> (amerikanskt fotblad)
Kinin	Som malariaprofylax	<i>Cinchona pubescens</i> (kinaträd)
Kinidin	Vid hjärtarytmi	<i>Cinchona pubescens</i> (kinaträd)
Sennaglykosider	Laxerande	<i>Cassia angustifolia</i> (sennabuske)
Skopolamin	Vid rörelsesjuka	<i>Datura stramonium</i> (spikklubba)
Teniposid	Cytostatikum	<i>Podophyllum peltatum</i> (amerikanskt fotblad)
Teofyllin	Urindrivande, antiastmatikum	<i>Camellia sinensis</i> (tebuske)
Vinblastin	Vid Hodgkins sjukdom	<i>Catharanthus roseus</i> (rosensköna)
Vinkristin	Vid leukemi hos barn	<i>Catharanthus roseus</i> (rosensköna)

Källa: Cox PA, Ethnobotany and the search for new drugs. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 185), 1994: 25-41.

grön starr, använts mot muskelsvaghet (myastenia gravis). Det används fortfarande som ögonläkemedel och det är fortfarande kalabarbönan som är råvara.

Vetenskapsmän försvann, men herbarierna kom hem

Bo Holmstedt är inte den första svensk som gett sig ut på expeditioner och samlat in droger som använts av folk i fjärran länder. Hans föregångare startade från Sverige omkring 200 år före honom.

– Linnés lärjungar hörde till de första etnofarmakologerna, säger Bo Holmstedt.

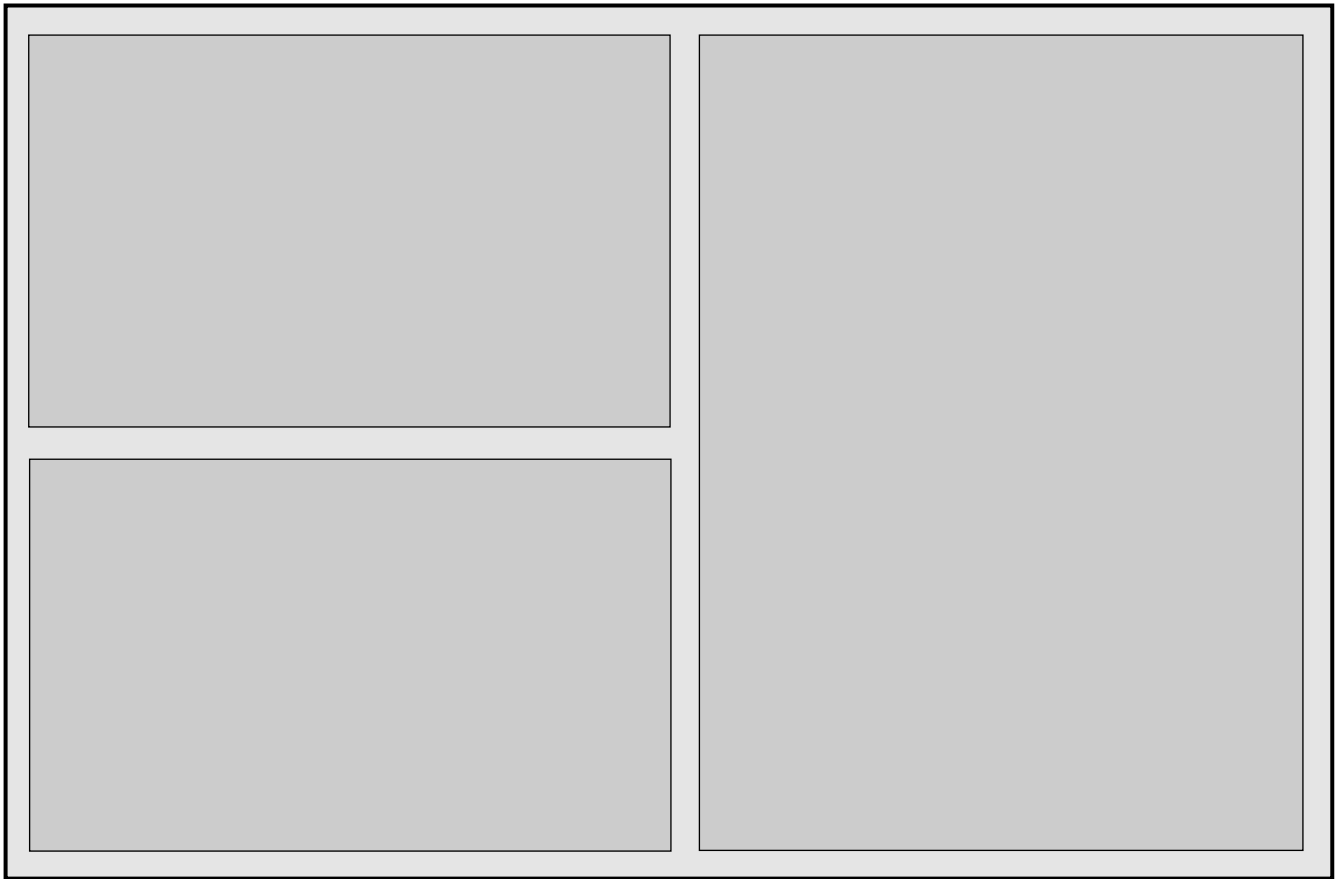
Även om de ibland själva försvann i djunglerna och aldrig återvände till fusterlandet, kunde deras samlingar komma hem. Ett sådant exempel är Linnélärjungen Peter Forsskål vars öde be-seglades när han bestämde sig för att, som naturalhistoriker, delta i en dansk forskningsexpedition. Följden blev att han själv dog i malaria 1763, 31 år gammal, i nuvarande Jemen, medan hans manuskript och samlingar så småningom lyckligt kom fram till forskarna i

Europa. En stor del av Peter Forsskåls herbarium finns för övrigt fortfarande på Botaniska museet i Köpenhamn. 1775 publicerades Forsskåls *Flora Egyptica-Arabica*. I floran beskrivs bland annat katplantan som Forsskål gav namnet *Catha edulis*. Invånarna i Jemen har sedan urminnes tider använt plantan som stimulerande drog. Man har till exempel tuggat, ibland också svält, bladen eller gjort te på dem. Effekten blir att hungern försvinner och att man blir rejält uppgiggad. I enstaka fall kan man drabbas av psykos. Först på 1900-talet tog sig kemisterna an katplantan. Idag vet vi att den innehåller katin och katinon, stimulerande ämnen som liknar amfetamin, kokain och efedrin. I Sverige är kat klassat som narkotika sedan 1989.

Men kat användes aldrig i kliniskt bruk. Det gjordes däremot stryknin.

Den franske naturalhistorikern Leschenault de La Tour var med på flera expeditioner och tillbringade bland annat flera år på Java, där invånarna använde gift på sina pilspetsar. Leschenault de La Tour lyckades få en detalje

ANNONS



Spikklubba, *Datura stramonium*, ungersk odling (uppe till vänster). Råvara för produktion av atropin och skopolamin. Fotblad, *Podophyllum emodi*, (nere till vänster). Råvara för framställning av vinblastin, vinkristin och vinorelbin, viktiga cytostatika. Rosensköna, *Catharanthus roseus*, (till höger). Råvara för produktion av podofyllotoxin mot veneriska vårtor och de tumörhämmande substanserna etoposid och teniposid.

rad beskrivning av hur giftet bereddes från en rot av en växt. Han fick också med sig ett prov av giftet till Paris där han överlät det till två unga läkare som började göra experiment på djur. De gav giftet till hönor, kaniner, hundar och en häst. Djuren fick kramper och dog efter några minuter. De båda läkarna kunde konstatera att giftet verkade på ryggmärgen. Det var första gången man visade att ett gift verkar på ett specifikt organ. 1809 publicerades experimentet och tio år senare isolerades alkaloiden stryknin, av två franska kemister, från växten *Strychnos nux vomica*. I en kommentar till de båda kemisternas rapport berättar en av de unga läkarna, François Magendie: »Jag har gett en gnutta stryknin till en sjuk människa, 67 år gammal. Han led av muskelsvaghet till följd av en nervsjukdom.» Magendie beskriver sedan hur patienten fick krampanfall och efter



Jan G Bruhn (till vänster) och Bo Holmstedt (till höger). Tillsammans startade de tidskriften *Journal of Ethnopharmacology* på 1980-talet.

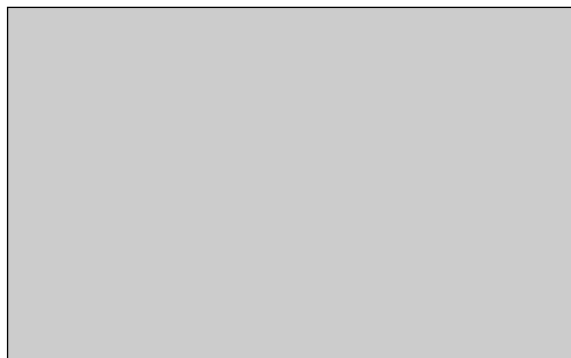
åtta dagars behandling en klart förbättrad muskelstyrka. Stryknin hade använts kliniskt.

Efedrin upptäcktes två gånger

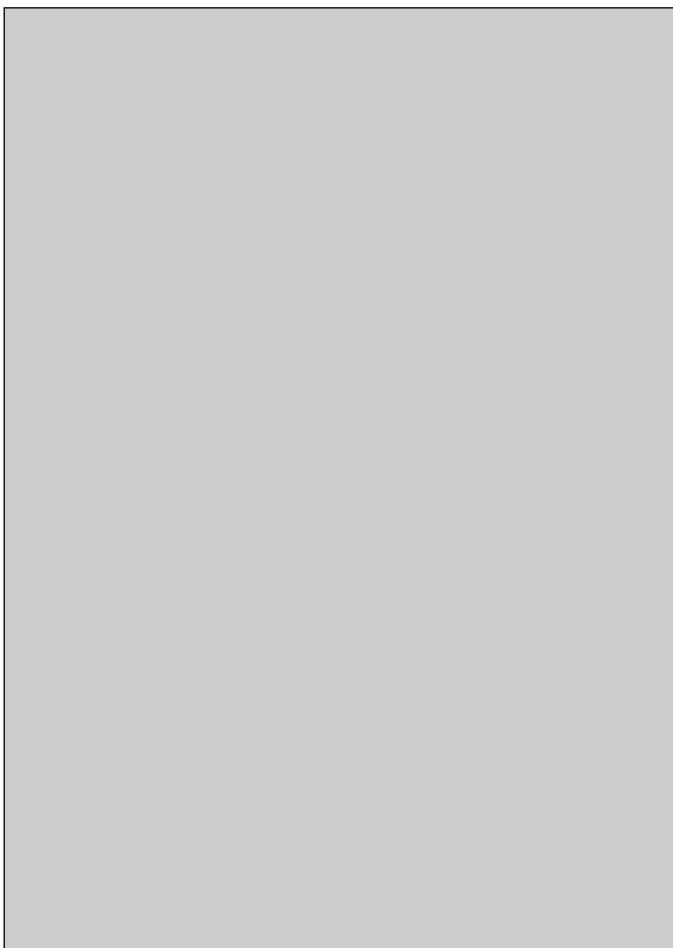
Slutet av 1800-talet var en period då etnofarmakologin fick ett uppsving.

– Det berodde både på analysmetoderna och på upptäckarna, säger Bo Holmstedt.

Upptäckarna, som ofta såg effekterna i fält, sände hem material, oftast till Europa, för bearbetning. Där kunde forskarna med isolerings- och destillationsmetoder bestämma ingående grundämnen.



Efedrin är ett läkemedel som upptäcktes på ett sådant sätt; först en gång i slutet av 1800-talet, och sedan en gång till på 1920-talet. På 1880-talet både isolerades och syntetiserades efedrin av den japanske kemisten NM Nagai, som studerat i Tyskland. Utgångsmaterialet var en drog framställd från växter av släktet *Ephedra* som använts i Kina, bland annat mot feber, i ett par tusen år. Nagais arbete upprepades av det tyska företaget E Merck. Sedan glömdes efedrinet bort för att återupptäckas av två amerikanska läkare först på 1920-talet. De arbetade i Peking med att pröva några av de mest populära av de gamla kinesiska läkemedlen. Ett extrakt av *Ephedra* gav intressanta resultat och efedrin syntetiserades igen 1927. Efedrin, som strukturellt liknar adrenalin, verkar genom att frisätta noradrenalin. Det används mot astma och kronisk bronkit. Eftersom efedrin stimulerar både alfa- och betareceptorer har det alltmer ersatts av selektiva medel. På 1800-talet gjordes analyserna framförallt i



Gudinna från Kreta, 1500 år f Kr. Observera hårnålarna som är tre frökapslar från opievallmon. Kapslarna är snittade som vid produktion av opium.

Europa, vilket betydde långa transporter av materialet. Dock kan vissa substanser finnas kvar länge. Bo Holmstedt har till exempel hittat koffein i 1000 år gamla välbevarade löv av växten *Ilex guayusa* som hittats i en grav i Bolivia och meskalin i en lika gammal kaktus från en nordamerikansk grav.

Först långt in på 1900-talet började man göra analyser på plats. Det forskningsfartyg som Bo Holmstedt färdades med uppför Amazonfloden på 1960-talet hörde till »pionjärlabben» i fält och var utrustat med masspektrometer och gaskromatograf. Fartyget tillhörde American Science Foundation och hade utrustats på initiativ av en svenskfödd fysiolog, Per Scholander.

Dagens medicinalväxter användes av neandertalare

Många ursprungsfolk har komplicerade metoder för att framställa sina gifter och droger. I framställningen av kurare ingår ett dussin steg, enligt Bo Holmstedt.

Hur upptäcktes ett läkemedel?

– Ingen kan egentligen svara på frågan, men det måste ha tagit väldigt lång tid, säger Jan G Bruhn.

Han berättar att man hittat en grav

från neandertaltiden, minst 35 000 år gammal, i Irak. När man undersökte pollen i jordprover för att åldersbestämma graven hittades några klumpar av pollen, som måste ha varit buketter som lagts ned. Artbestämning visade att växterna fortfarande finns i samma region och de används alla än idag som läkemedel. Det kan alltså handla om väldigt långa tidsperspektiv. Sedan kanske man tittade på vad djuren åt – eller inte åt, spekulerar Jan G Bruhn.

Möjligen fick man kunskaper i samband med jakt på matvaror, man försökte kanske använda sådant som smakade illa för

att driva ut onda demoner.

Det måste naturligtvis också funnits ett inslag av försök med människor.

– Det amerikanska läkemedelsföretaget Shaman pharmaceuticals har som medveten forskningsfilosofi att skicka ut forskare och intervjuar lokala läkare om gamla naturläkemedel, berättar Jan G Bruhn. Grundtanken är just att det redan har gjorts någon sorts provning på människor.

Forskarna har med sig färgbilder på olika sjukdomstillstånd, till exempel hudsjukdomar. På det viset vet man att man pratar om samma sak; även om den ena kallar det för onda andar och den andra kallar det för virus.

Det här är ett exempel på att etnofarmakologisk forskning på inget sätt är en historisk företeelse. Den pågår för fullt. Shaman har bara funnits några år och har fortfarande inget färdigt läkemedel på marknaden, men ett par produkter mot hudsjukdomar på klinisk provning.

Ett annat läkemedelsföretag, Hoechst, arbetar med ett antiinflammatoriskt medel i Indien som finns i gammal indisk skolmedicin. Hoechst har tagit fram en substans som har farmakologiska effekter, men som inte är lämpat för att användas som läkemedel, där-

emot som verktyg i läkemedelsforskningen. Hoechst förser dock den indiska marknaden med ett standardiserat växtextrakt, vilket gör den ursprungliga terapin mera tillförlitlig.

Etnofarmakologin gick i början hand i hand med kolonialismen. Idag gäller andra villkor.

– Man måste samarbeta med länderna i tredje världen så att de får tillbaka något, säger Jan G Bruhn. Costa Rica har till exempel startat ett statligt institut som skriver avtal med läkemedelsföretag som vill leta efter aktiva substanser i naturen där. På så sätt bevakas landets intresse.

Naturligtvis förekommer också en hel del grundforskning på området, som kan leda till vad som helst. Det är inte säkert att det moderna användningsområdet är detsamma som det ursprungliga. Vinkristins effekt mot leukemi upptäcktes till exempel när man undersökte den växt det utvinns från (*Cathartus roseus*) på grund av att den traditionellt använts mot diabetes. När man gav extrakt till försöksråttor med framkallad diabetes fick man ingen antidiabetisk effekt, däremot en minskning av mängden vita blodkroppar.

– Etnofarmakologisk forskning har länge varit en viktig del av verksamheten vid Uppsala universitetets avdelning för farmakognosi, berättar Jan G Bruhn. Först under ledning av den legendariske »Flying Finn», professor Finn Sandberg.

Nu leds institutionen av professor Lars Bohlin och har två pågående projekt där man bland annat utnyttjar etnofarmakologiska data. Det ena handlar om naturprodukter med antiinflammatorisk aktivitet. Det andra om biologiskt aktiva peptider från växter.

Dokumentation av kulturarv

Idag gäller inte att hitta färdiga läkemedel, utan något att utgå ifrån, en »lead compound». Det viktigaste är att använda väldefinierade substanser, om de sedan kommer från naturen eller är syntetiska spelar inte någon roll, säger Jan G Bruhn.

Högkapacitetstestning (se artikel härintill) är, enligt honom, bara ett sätt för industrin att få det att gå undan.

– Det gäller att så fort som möjligt beta av så många organismer som möjligt. Nackdelen är att man riskerar att förlora andra dimensioner som kulturella och ekologiska när man bara är intresserad av en enda sak.

Etnofarmakologins mål är inte bara att undersöka och utvärdera de aktiva substanserna i traditionella läkemedel, utan också att rädda och dokumentera kulturella arv innan dessa går förlorade, menar Bo Holmstedt och Jan G Bruhn. •