

Markku Koulu, Simo Örmä, Arto Liljeblad ja Pekka Niemelä

Marunat lääke- ja rohdoskasveina antiikista nykypäivään

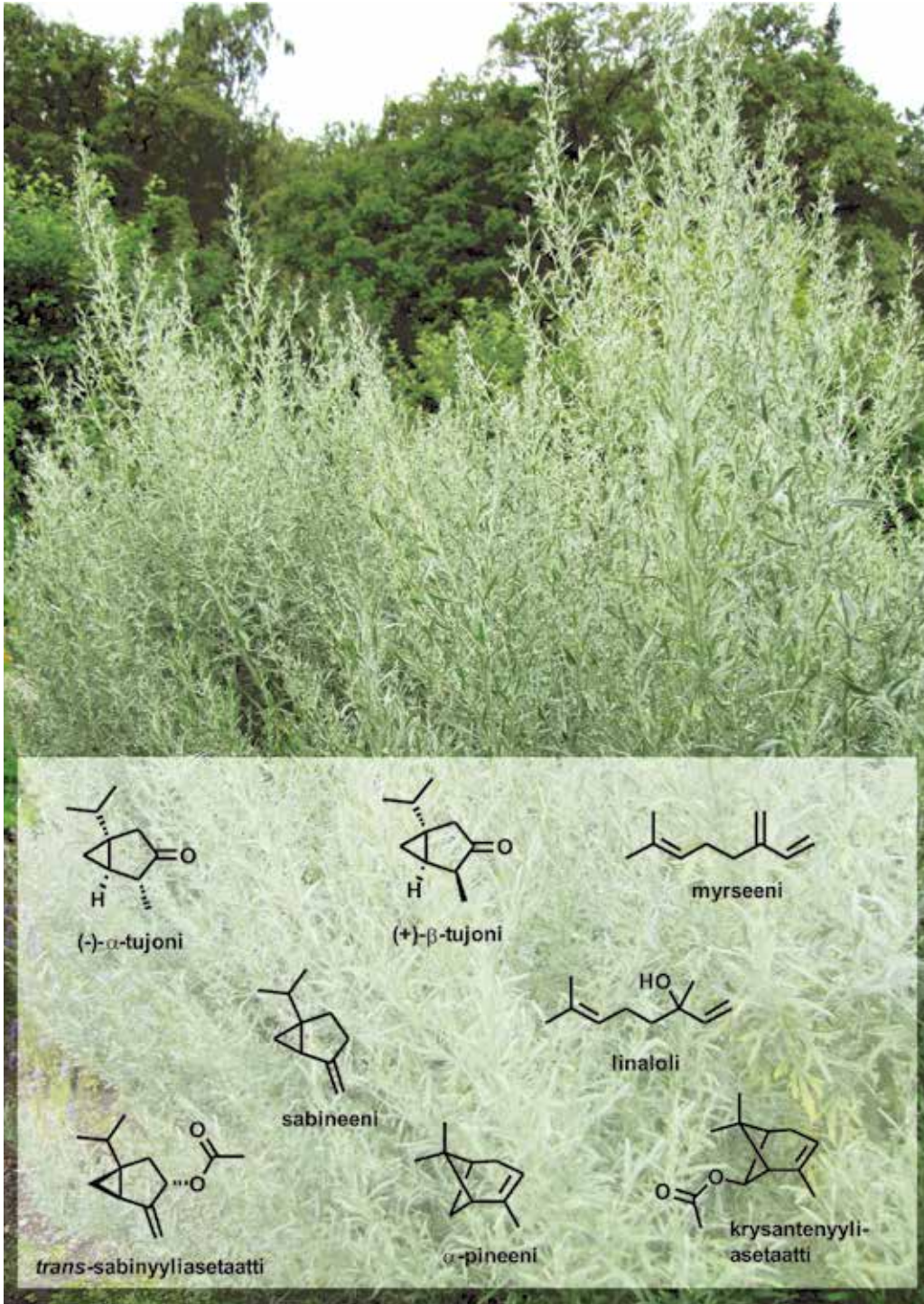
Vuoden 2015 lääketieteen Nobelin palkinnon sai kiinalainen Youyou Tu malarialääkkeestä, jonka hän eristi marunoiden sukuun kuuluvasta kesämarunasta. Marunoita on käytetty lääkekasveina eri aikakausina, ja niistä saadaan farmakologisesti vaikuttavia yhdisteitä. Lääketieteellisesti erityisen mielenkiintoisia ovat marunalajit kesämaruna ja koiruoho sekä niistä löydetty farmakologisesti merkittävät yhdisteet artemisiini ja tujoni.

Kiinalainen Youyou Tu palkittiin vuonna 2015 lääketieteen Nobelin palkinnolla hänen johdolla kehitetystä malarialääkkeestä, artemisiinista. Tu jakoi palkinnon William Campbellin ja Satoshi Ōmuran kanssa, jotka keksivät loislääkkeenä käytettävän artemiiniin (1). Nobel-komitea totesi perusteluissaan, että Tun lääkekehitysprojekti ”perustuu kiinalaiseen lääkekasviperinteeseen ja että kesämarunauutteesta eristetyn artemisiinin löytämisessä Tu hyödynsi vanhan kiinalaisen rohdoskasvikäsikirjan tietoja. Artemisiini ja siihen perustuvat yhdistelmähoidot ovat vähentäneet malariakuolleisuutta 20–30 %, ja keksintö pelastaa yksin Afrikassa yli 100 000 ihmistä vuodessa” (2).

Rohdoskasveista eristettyjen yhdisteiden vaikutuksien taustalla on useita kasvien selviytymiseen liittyviä biologisia tekijöitä. Kasvit puolustautuvat kasvinsyöjiltä ja taudinaiheuttajilta (sienet, bakteerit) tuottamalla sulavuutta vähentäviä, pahanmakuisia tai myrkyllisiä sekundaarimetaboliitteja eli toissijaisia aineenvaihduntatuotteita. Nämä eivät ole välttämättömiä kasvin oman metabolian kannalta vaan kehittyneet evoluution myötä nimenomaan kasvien puolustautumistarkoitukseen (3). Ihmiskunta on aikojen saatossa alkanut hyödyntää sekundaarimetaboliitteja sisältäviä kasveja mauste- ja rohdoskasveina, joiden vaikutusten tutkimisesta farmakologia ja farmasia ovat saaneet alkunsa.

Marunat (*Artemisia L.*) ovat erikoistuneet kasvamaan vähäravinteisilla kasvupaikoilla, joilla menestyvien kasvien puolustuskyky myrkyllisten tai pahanmakuisten sekundaarimetaboliittien määrissä mitattuna on tavallisesti hyvä. Marunat tunnetaan voimakasaromisen ja kitkeränmakuisena kasvisukuna. Marunoiden puolustautuminen kasvinsyöjiä ja taudinaiheuttajia vastaan perustuu erityisesti terpeenirakenteisiin sekundaarimetaboliitteihin (4). Terpeenien eli isoprenoidien hiilirunko on johdettu viisihiilisestä isopreenistä [$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$]. Terpeenejä esiintyy kasvikunnassa erityisesti havupuiden pihkassa ja kasvien eteerisissä öljyissä. Terpeenit luokitellaan yhdisteen isopreeniyksikköjen lukumäärän mukaan. Nykyään tunnetaan kymmeniätuhansia luonnossa esiintyviä terpeenejä ja niiden johdoksia terpeenoideja, joiden farmakologisten ominaisuuksien tutkiminen on vasta alullaan. Terpeenien lisäksi marunat tuottavat muun muassa flavoenoideja, polyfenolisia yhdisteitä, kumariineja, steroleja, tanniineja, alkaloideja ja asetyleenejä, minkä vuoksi marunat ovat biologisten ja farmakologisten vaikutuksiensa kannalta äärimmäisen kiinnostava kasvisuku (4).

Marunakasvit on noin 500 kasvilajia käsittävä mykerökasvisuku. Luonnonvaraisena Suomessa kasvaa kuusi marunalajia. Näistä yleisimpinä esiintyvät ketomaruna (*Artemisia campestris L.*) alalajeineen, pujo (*Artemisia vulgaris L.*)



KUVA 1. Koiruoho (*Artemisia absinthium* L.) ja siitä eristettyjen yhdisteiden rakennekaavoja. Sekundaarimetaboliittien määrä ja laatu riippuvat paljolti kasvupaikasta ja kasvuvaiheesta. Kuva: Terttu Lempiäinen

ja koiruoho eli mali (*Artemisia absinthium* L.) (5). Koiruoho on vanhastaan tunnettu lääke- ja rohdoskasvi. Pujo taas on kiusallinen laajasti siitepölyallergiaa aiheuttava kasvi. Kesämaruna (*Artemisia annua* L.) on yksivuotinen kasvi, jota kasvaa Kiinassa ja muualla Kaakkois-Aasiassa. Rakuuna (*Artemisia dracunculus* L.) on maustekasvina tunnettu marunalaji.

Esittelemme marunoita lääke- ja rohdoskasvisukuna ja keskitymme erityisesti kahteen lajiin: kesämarunaan ja koiruohoon.

Marunoiden käytön historiasta

Marunoiden kasvisuku *Artemisia* on nimetty kreikkalaisen mytologian villin luonnon ja metsästyksen jumalattaren Artemiksen mukaan, joka edisti myös kasvillisuutta. Toisen teorian mukaan se sai nimensä kasvitiedettä harrastaneen, Kaarian hellenistisen kuningattaren Artemisia II:n (300-luvulla eaa.) mukaan. Koiruohoa on vanhastaan käytetty lääketieteessä hyvin monipuolisesti, muun muassa sisäloisten torjuntaan, mihin viittavat sen englanninkielinen nimi wormwood ja saksankielinen nimi Wermut (KUVA 1). Koiruoho mainitaan ensimmäisen kerran niin sanotussa Ebersin papyruksessa, joka on peräisin Egyptistä noin vuodelta 1550 eaa. Plinius vanhempi (23–79 jaa.) mainitsee Historia Naturalis -teoksensa 27. kirjassa koiruohon vanhana lääkekasvina ja kertoo sen olevan tehokas sisäloisia vastaan ja auttavan monenlaisiin vatsavaivoihin. Pliniuksen mukaan koiruohoja on useita eri lajeja, ja hän kirjoittaa, että on olemassa myös ”seriphumiksi” kutsuttu meressä kasvava absintti. Se on ”vatsalle vaarallinen mutta pehmentää suolistoa, ja sitä nautitaan öljyn ja suolan kanssa”. Antiikin ja keskiajan rohdoslääketieteen suuri auktoriteetti, kreikkalainen Pedanios Dioskorides kertoo kirjassaan De Materia Medica (noin vuodelta 64 jaa.) koiruohosta ja sen käytöstä lääkekasvina. Dioskorideskin kuvaa sen edistävän ruoansulatusta ja auttavan vatsavaivoihin. Dioskorides suosittelee koiruohoa muun muassa sieniaterian jälkeiseen vatsan korvennukseen. Dioskorides oli hyvin perillä kasvupaikan ja -vaiheen merkityksestä lääkekasvien vaikutukseen ja kehotti lääkäreitä perehtymään

Ydinasiat

- ▶ Ihmiset ovat osanneet vuosituhansien ajan hyödyntää kasveja erilaisten sairauksien hoidossa.
- ▶ Kesämarunasta eristetty artemisiini on noussut malariahoidon kulmakiveksi.
- ▶ Koiruohosta eristetty tujoni aktivoi karvasmakureseptorin, millä voi olla lääketieteellistä merkitystä ruokahalun ja suoliston motiliteetin sekä mahdollisesti aineenvaihduntasairauksien hoidossa.
- ▶ Luonnonyhdisteiden kemian ja farmakologian tutkiminen mahdollistaa uusien lääkekeksintöjen tekemisen.

huolellisesti käyttämiinsä tuotteisiin ja niiden alkuperään.

Elias Lönnrot kirjoitti Flora Fennicassaan vuonna 1860 koiruohon käytöstä seuraavaa: ”Hyvä vatsanparantava ja matoin surmaava lääke. Viinassa liottamalla saadaan siitä kukkaviinaa, jota kiitetään hyväksi vääniteitä asettamaan ja kadonnutta syöntihalua korjaamaan kuin myöskin horkan, keltataudin, keripukin ja pöhön lääkkeeksi” (6). Nimensä mukaisesti koiruohoa käytettiin myös koiperhosten torjunnassa. Suomen kielen mali juontuu ruotsinkielisen malört-sanasta, joka merkitsee koiruohoa (7). Koiruohon kreikkankielinen nimi on absinthion, josta juontuu kasvin tieteellinen lajinimi *absinthium* sekä koiruoholla maustetun absinttinä tunnetun alkoholijuoman nimitys (7).

Koiruohoa on vuosisatoja lisätty viinatuotteisiin antamaan makua. Erityisen tunnettua on sen käyttö absintissa. Absinttijuoma oli 1800-luvun loppupuolella suosittu vahva alkoholijuoma, jota varsinkin taiteilijat nauttivat runsain mitoin Pariisin boheemipiireissä (KUVA 2) (7,8). Ylenpalttisen käytön sanottiin aiheuttavan riippuvuutta ja johtavan myrkytystilaan (absintismiin), jonka oireita olivat näkö- ja kuulohäiriöt, sekavuus ja kouristukset. Vincent van Gogh ampui itsensä vuonna 1890. Syyksi epäiltiin muun muassa absintin runsaan käytön aiheuttamaa sekavuustilaa. Tästä tosin esiintyy eria-



KUVA 2. Edouard Manet (1832–1883): Absintin juoja (maalattu 1858/1859).

viäkin mielipiteitä, ja mahdollisena van Goghia vaivanneena perustautina pidetään akuuttia intermittoivaa porfyriaa, jota absintin runsas käyttö pahensi (8). Koska absintti yhdistettiin yhä enemmän moniin haittoihin, se kiellettiin 1910-luvulla useimmissa Euroopan maissa.

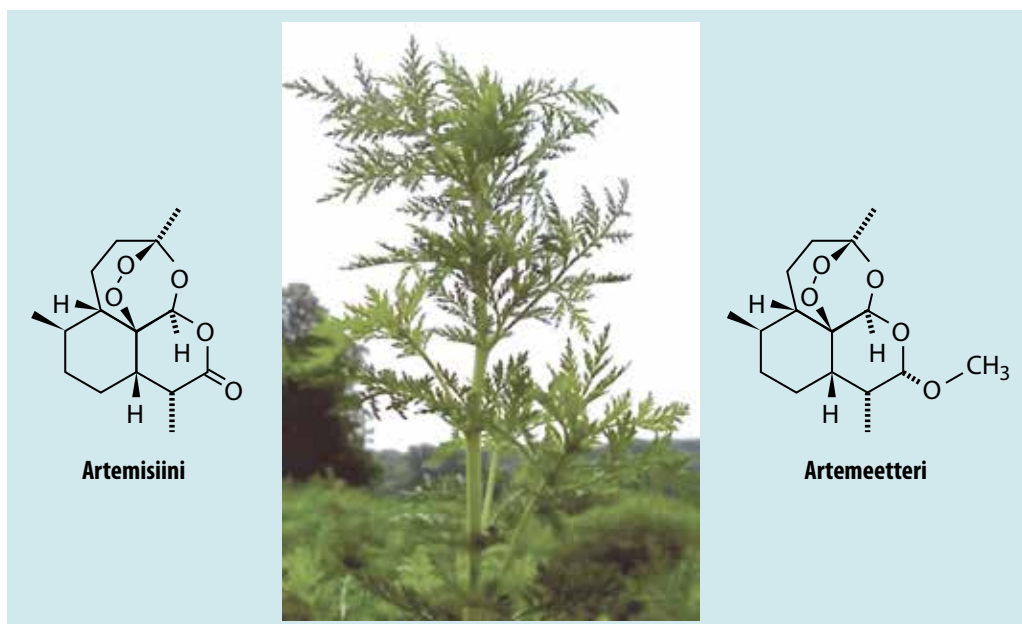
Kiinalainen lääketiede on pitkään tuntenut kesämarunasta saatavan uutteen tehon malariaa vastaan (**KUVA 3**). Tästä on ensimmäisiä mainintoja vuosina 284–346 jaa. eläneen Ge Hongin käsikirjassa Rohdosten valmistus ja käyttö, johon myös nobelisti Tu viittaa Nobel-esityksessään (9). Dioskorides esittelee kirjassaan *De Materia Medica* muidenkin marunalajien, esimerkiksi silkkimarunan (*Artemisia pontica* L.) ja merimarunan (*Artemisia maritima* L.) käyttöä rohdoskasveina, joskin lajien tunnistus nykytaksonomian näkökulmasta on hankalaa ja erehtymisen mahdollisuus on suuri kasvin sanelin kuvauksen perusteella.

Artemisiinin eristäminen kesämarunasta

Kiinan kansantasavallassa aloitettiin vuonna 1967 malariatutkimusohjelma, ja sen hienoin saavutus oli uuden lääkemolekyylin keksiminen (1,9). Youyou Tun johdolla analysoitiin alun perin yli 2 000 kasvia. Niiden joukosta löytyi 640 kasvia, joiden tuottamilla yhdisteillä näytti olevan malarialaisen lisääntymistä ehkäiseviä vaikutuksia. Kaikkein lupaavimmaksi osoittautui kesämarunauute, vaikka tulokset eivät alkusi olleetkaan kovin luotettavia. Historiallisen Ge Hongin kirjan ”resepti” auttoi Tun oikeille jäljille: kirjassa neuvotaan hauduttamaan kourallinen kesämarunaa veden kanssa ja nauttimaan saatu tee malariaoireisiin. Tu oivalsi, että heidän soveltamansa uuttamismenetelmä, jossa käytettiin korkeaa lämpötilaa, mahdollisesti tuhosi vaikuttavan yhdisteen. Lieventämällä uuttamisolosuhteita työryhmä saikin toistettavia tuloksia (9).

Vuonna 1972 tutkimusryhmä eristi kesämarunasta yhdisteen, jonka he nimesivät artemisiiniksi (kiinaksi qinghaosu), ja seuraavana vuonna eristettiin dihydroartemisiini, jota käytetään edelleen muiden johdosten synteessissä lähtöaineena (10). Kesämarunan artemisiinipitoisuudet ovat suurimmat kukissa ja lehdisissä, kun taas varsien ja juurien pitoisuudet ovat selvästi pienemmät. Kesämarunan artemisiinipitoisuuksissa on havaittu suuria alueellisia eroja ja vuodenaikavaihtelua (11,12). Artemisiinia on vaikeaa tehdä kemiallisen synteessin avulla, joten kesämarunan saatavuudella on suuri taloudellinen merkitys etenkin kehittyvissä maissa. Kiinassa ja Afrikassa onkin lisätty kesämarunan viljelyä. Lisäksi on kehitetty geenimuunneltuja kesämarunalajeja, joiden artemisiinipitoisuudet ovat luonnonvaraista kesämarunaa suuremmat (13). Artemisiinin esiastetta, artemisiinihappoa, voidaan tuottaa bioteknologisesti *Saccharomyces cerevisiae*-hiivan avulla, mikä mahdollistaa halvemman lääkekaaka-aineen tuottamisen (14).

Kulttuurivallankumouksen aikaan Kiinassa ei voinut tehdä kliinisiä lääketutkimuksia. Niinpä Tu otti yhdessä kollegansa kanssa itse ensimmäiset lääkeannokset, ja kun lääke tuntui



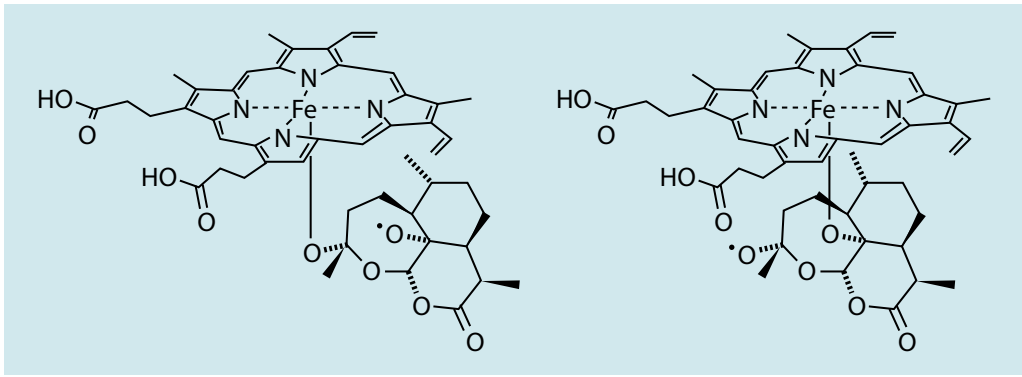
KUVA 3. Kesämarunasta (*Artemisia annua* L.) eristettiin kiinalaisen nobelistin Youyou Tun johdolla artemisiini, joka on noussut keskeiseksi malarialääkkeeksi kaikkialla maailmassa. Kuvassa artemisiinin ja artemeetterin rakennekaavat sekä kesämaruna. Molemmissa yhdisteissä on vaikutusmekanismin kannalta keskeinen endoperoxidirakenne.

– tosin kovin vähäisten kokeilujen perusteella – olevan hyvin siedettävä, se vietiin suoraan kliiniseen kokeiluun. Artemisiinin käytöstä saatiin sittemmin erinomaisia tuloksia malarian hoidossa, ja siitä on tullut tärkeä malarialääke kaikkialla maailmassa.

Artemisiini kuuluu seskviterpeenilaktoneihin. Sen endoperoxidirakenne on ratkaisevan tärkeä vaikutuksen kannalta (KUVA 3) (15,16). Artemisiinin farmakologinen vaikutusmekanismi on jossain määrin epäselvä. Artemisiini kertyy punasoluihin ja vaikuttaa sen vuoksi erityisesti punasolukierrossa oleviin malarialasmodeihin. Toimiakseen artemisiini tarvitsee tietyssä muodossa olevaa hemiä, joka voi tulla loisen elinkaaren aikana eri lähteistä: loisen varhaiskehityksessä plasmodin hemisynteesi on tärkein hemin lähde, kun taas myöhemässä vaiheessa hemi on peräisin plasmodien hajottamasta isännän punasolujen hemoglobiinista (17,18). Artemisiini aktivoituu hemin avulla, jolloin hemin Fe²⁺-ioni reagoi artemisiinin peroksiryhmän kanssa (KUVA 4) (15,19). Jatkoreaktioissa artemisiinista on esitetty muo-

dostuvan useita erilaisia vapaita hiiliradikaaleja ("aktivoitu artemisiini"), jotka voivat reagoida eri biomolekyylien kanssa (20). Hiljattain on tunnistettu proteomiikkaa käyttämällä *Plasmodium falciparumista* 124 proteiinia, joihin artemisiini sitoutuu kovalenttisesti (18). Niistä useat ovat elintärkeitä loisen biologisten prosessien kannalta, ja niiden toiminnan estäminen johtaa loisen kuolemaan (18). Siten artemisiini on täsmäase, joka laukeaa runsaasti hemiä sisältävässä loisessa rypälepommin tavoin, mikä johtaa loisen lukuisten solutoimintojen lamautumiseen.

Artemisiini näyttää tehoavan malarian lisäksi myös muihin alkueläin- ja matoinfektioihin, kuten leishmaniaasiin ja skistosomiaasiin, joten sen merkitys trooppisten tautien hoidossa voi osoittautua paljon suuremmaksi kuin osattiin ajatella (21,22). On viitteitä siitä, että artemisiinilla voi olla hoidollista merkitystä myös syövän hoidossa. Alustavissa kokeissa artemisiini on yhdistetty rautaa kuljettavaan transferriniin, joka otetaan transferrinireseptorien välityksellä solujen sisään. Siellä artemisiini-



KUVA 4. Artemisiinin ensivaiheen reaktio hemin rautaionin kanssa. Jatkoreaktioissa muodostuvat hiiliradikaalit reagoivat loisen kymmenien proteiinien kanssa, jolloin loisen lukuisat solutoiminnat tuhoutuvat.

rautakompleksi tuottaa soluja tuhoavia vapaita radikaaleja. Syöpsolut tarvitsevat nopeasti ja kautuvina soluina enemmän rautaa kuin terveet solut, mikä selittää vaikutustavan suhteellisen selektiivisyyden (23,24).

Artemisiini liukenee heikosti veteen, ja se on suun kautta annettava lääkeaine. Artemisiiniin on kehitetty johdoksia, kuten artesunaatti ja artemeetteri, jotka soveltuvat myös infusoitaviksi, ja niitä käytetään vaikean, henkeä uhkaavan malarian hoidossa. Artemisiini tehoa toistaiseksi hyvin *Plasmodium falciparumin* aiheuttamiin malariamuotoihin. Maailman terveysjärjestö WHO suosittelee, että artemisiini yhdistettäisiin aina malarian hoidossa muihin malarialääkkeisiin. Näin teho paranee ja resistanttien kantojen kehittymisen riski pienenee. Artemisiinipohjaiset yhdistelmähoidot ovatkin muodostuneet malarian hoidon keskeisiksi lääkkeiksi ympäri maailmaa. Artemisiini ja sen johdokset soveltuvat hyvin malarian hoitoon, mutta suhteellisen lyhyt puoliintumisaika ja pelko resistanttien kantojen kehittymisestä estävät niiden käytön malarian ehkäisyssä. Loisen Kelch 13 -proteiinin mutaatioiden on osoitettu liittyvän artemisiiniresistenssin esiintymiseen muun muassa Kaakkois-Aasiassa, minkä vuoksi herkkyystilanteen kehittymistä on seurattava tarkasti (25).

Koiruoho eli mali

Koiruohoa sisältäviä rohdosvalmisteita on markkinoilla muun muassa Espanjassa, Lat-

viassa, Puolassa, Saksassa, Romaniassa, Tšekin tasavallassa ja Virossa. Euroopan farmakopea tuntee koiruohosta tehdyt perinteiset rohdosvalmisteet (*Absinthii herba*). Käyttöaiheita ovat ruokahalun lisääminen, dyspepsia ja muut lievät suolisto-oireet. Raaka-aineena käytetään koiruohon tyvilehtiä ja lehtikasvun aloittaneita kukkalatvoja.

Koiruohon sekundaarimetaboliitit ovat muiden marunoiden tapaan terpeenirakenteisia, ja tunnetuin niistä on mentolilta tuoksuva tujoni, joka on monoterpenoidi. Tujonia on jossain määrin myös muissa kasveissa, kuten katajassa, mäkimeiramissa, salviassa ja tuijassa (KUVA 1). Koiruohossa on kymmeniä muitakin terpenijohdoksia, muun muassa sabineenia, *trans*-sabinyyliasetaattia, myrseeniä, *trans*-epoksiosimeeniä, α -pineeniä, krysantenyliasetaattia ja linalolia (KUVA 1) (26,27,28).

Tujoni on koiruohon sisältämistä aineista farmakologisesti ehkä mielenkiintoisin. Tujoni esiintyy luonnossa kahtena diastereomeerinä, (-)- α -tujonina ja (+)- β -tujonina (KUVA 1). Tujoni on GABA_A-reseptoriantagonisti, mikä selittää sen koe-eläintutkimuksissa havaittuja toksisia vaikutuksia kuten kouristelua ja levottomuutta (28,29). On syytä huomata, että rohdoslääkkeistä ja absintista mahdollisesti saatavat tujonimäärät ovat merkittävästi pienempiä kuin koe-eläimille toksiset annokset, varsinkin jos noudatetaan Euroopan lääkeviraston rohdoslääkekomitean suosituksia (28).

Hiljattain on osoitettu, että tujoni aktivoi kiterää makua välittävän TAS2-reseptorin, erityi-

sesti reseptorin alaluokat TASR10 ja TASR14, mikä on siten luonnollinen perusta sen erityisen kitkerälle maulle (30). Koiruoho sisältää muitakin karvaalta maistuvia seskviterpeenilaktoneihin kuuluvia yhdisteitä kuten absintiinia, anabsintiinia ja artabsiinia. Absintiini aktivoi TAS2-reseptorin alaluokat TASR10, -14, -46 ja -47 (30). Karvaan maun reseptorit kuuluvat G-proteiinikytkentäiseen reseptoriperheeseen, ja TAS2-reseptorien alaluokkia koodaa ihmisen genomissa 38 geeniä (30). Karvaan maun reseptoreita on kielen tyvessä, suoliston enteroendokriinisissä L-soluissa ja esimerkiksi kilpirauhassoluissa, joten näillä reseptoreilla voi olla muitakin fysiologisia tehtäviä kuin vain toimiminen makureseptorina. Suoliston alueen karvasmakureseptorien aktivaatio vaikuttaa suolistohormonien eritykseen ja lisää esimerkiksi GLP1-peptidin vapautumista (31). Siten koiruohon ruoansulatusta ja suolen toimintaa edistävät vaikutukset voivat liittyä sen sisältämien kitkeränmakuisten yhdisteiden vaikutuksiin makureseptoreissa. Näin koiruohoa sisältävien rohdoslääkkeiden käyttämiseen vatsavaivojen hoidossa saattaa olla löytymässä selitys nykylääketieteen havainnoista. Onkin perusteltua tutkia laajemmin koiruohoa ja siitä eristettäviä yhdisteitä esimerkiksi tyyppin 2 diabeteksen ja muiden metabolisten sairauksien hoidossa.

Koiruohoa on käytetty sisäloisten häätöön vuosituhansia. Matolääkkeiden teho perustuu

usein niiden ionikanavavaikutuksiin madoissa. Esimerkiksi piperatsiini ja dietyylikarbamatsiini, osin avermektiinitkin vaikuttavat matojen GABA-säädelyihin kloridikanaviiniin ja asetyyli-koliiniin nikotiinireseptoreihin (32). Koiruohouute sisältää GABA_A-reseptoria moduloivan tujonin lisäksi kolinergisiin nikotiinireseptoreihin sitoutuvia yhdisteitä, joskin niiden kemiallinen rakenne on toistaiseksi tuntematon (28). Siten koiruohon historiallinen käyttö matojen häätömisessä saattaisi osin perustua sen sisältämien yhdisteiden GABA- ja nikotiinireseptorivaikutuksiin madoissa. On myös mahdollista, että karvasmakureseptoreilla (joko isännässä tai madossa) voisi olla merkitystä koiruohon tehon kannalta.

Lopuksi

Marunoista eristetyt farmakologisesti merkitävät sekundaarimetaboliitit artemisiini ja tujoni osoittavat, että ihmiskunnan vuosituhan- tuisella lääke- ja rohdoskasveihin perustuvalla tietämyksellä on annettavaa myös nykyajan lääketieteelle. Uudet kemialliset analyysimenetelmät ovat mahdollistaneet kasvien sekundaarimetaboliittien tehokkaan seulonnan ja tutkimisen, mikä voi avata väyliä mahdollisesti merkitävien uusien lääkeyhdisteiden löytämiseen kasvukunnasta sekä vanhan lääkekasveihin liittyvän tietämyksen yhdistämiseen. ■

MARKKU KOULU, LKT, professori

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos, farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito

SIMO ÖRMÄ, FM, intendentti

Villa Lante, Suomen Rooman-instituutti

ARTO LILJEBLAD, FT, dosentti

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos, farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito

PEKKA NIEMELÄ, FT, emeritusprofessori

Turun yliopisto, biologian laitos

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Meri S. Lääketieteen Nobelin palkinto 2015 loistautilääkkeiden kehittäjille. *Duodecim* 2015;131:2390–3.
2. The Nobel Prize in physiology or medicine 2015. Nobel-komitean lehdistötiedote 5.10.2015. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/press.html.
3. Seigler DS. *Plant secondary metabolism*. New York: Springer US 1998.
4. Bora KS, Sharma A. The genus *Artemisia*: a comprehensive review. *Pharm Biol* 2011; 49:101–9.
5. Hämet-Ahti L, Suominen J, Ulvinen T, Uotila P, toim. *Retkeilykasvio*. Helsinki: Luonnontieteellisen keskusmuseon kasvimuseo 1998.
6. Lönnrot E. *Flora fennica: Suomen kasvisto*. Helsinki: Suomalaisen kirjallisuuden seura 1860.
7. Häkkinen K, Lempiäinen T. Aaloesta öljypuuhun: suomen kielellä mainittuja kasveja Agricolan aikaan. Porvoo: Bookwell Oy 2011.
8. Arnold WN. The illness of Vincent van Gogh. *J Hist Neurosci* 2004;13:22–43.
9. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med* 2011;17:1217–20.
10. Antimalaria studies on Qinghaosu. *Chin Med J (Engl)* 1979;92:811–6.
11. Bagchi GD, Haider F, Dwivedi PD, ym. Essential oil constituents of *Artemisia annua* during different growth periods at monsoon conditions of subtropical North Indian plains. *J Essent Oil Res* 2003;15: 248–50.
12. Mannan A, Ahmed I, Arshad W, ym. Survey of artemisinin production by diverse *Artemisia* species in northern Pakistan. *Malar J* 2010;9:310.
13. Tang K, Shen Q, Yan T, Fu X. Transgenic approach to increase artemisinin content in *Artemisia annua* L. *Plant Cell Rep* 2014;33: 605–15.
14. Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, ym. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 2006;440:940–3.
15. Meshnick SR, Yang YZ, Lima V, ym. Iron-dependent free radical generation from the antimalarial agent artemisinin (qinghaosu). *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1108–14.
16. Kapetanaki S, Varotsis C. Ferryl-oxo heme intermediate in the antimalarial mode of action of artemisinin. *FEBS Lett* 2000;474: 238–41.
17. Zhang S, Gerhard GS. Heme activates artemisinin more efficiently than hemin, inorganic iron, or hemoglobin. *Bioorg Med Chem* 2008;16:7853–61.
18. Wang J, Zhang CJ, Chia WN, ym. Haem-activated promiscuous targeting of artemisinin in *Plasmodium falciparum*. *Nat Commun* 2015;6:10111.
19. Pereira MSC, Kiralj R, Ferreira MMC. Theoretical study of radical and neutral intermediates of artemisinin decomposition. *J Chem Inf Model* 2008;48:85–98.
20. Posner GH, Oh CH, Wang D, ym. Mechanism-based design, synthesis, and in vitro antimalarial testing of new 4-methylated trioxanes structurally related to artemisinin: the importance of a carbon-centered radical for antimalarial activity. *J Med Chem* 1994;37:1256–8.
21. Rahaman M, Ghosh S, Chowdhury LD, Chatterjee M. Evaluation of anti-leishmanial activity of artemisinin combined with amphotericin B or miltefosine in *Leishmania donovani* promastigotes. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2014;3:644–8.
22. Pérez Del Villar L, Burguillo FJ, López-Abán J, Muro A. Systematic review and meta-analysis of artemisinin based therapies for the treatment and prevention of schistosomiasis. *Plos One* 2012;7:1–15.
23. Lai H, Sasaki T, Singh NP, Messay A. Effects of artemisinin-tagged holotransferrin on cancer cells. *Life Sci* 2005;76:1267–79.
24. Lai H, Nakase I, Lacoste E, ym. Artemisinin-transferrin conjugate retards growth of breast tumors in the rat. *Anticancer Res* 2009;29:3807–10.
25. Fairhurst RM. Understanding artemisinin-resistant malaria: what a difference a year makes. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:417–25.
26. Orav A, Raal A, Arak E, ym. Composition of the essential oil of *Artemisia absinthium* L. of different geographical origin. *Proc Estonian Acad Sci Chem* 2006;55:155–65.
27. Sharopov FS, Sulaimonova VA, Setzer WN. Composition of the essential oil of *Artemisia absinthium* from Tajikistan. *Rec Nat Prod* 2012;6:127–34.
28. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Artemisia absinthium* L., herba. European Medicines Agency (EMA) 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500017795.pdf.
29. Höld KM, Sirisoma NS, Ikeda T, ym. Alpha-thujone (the active component of absinthe): gamma-aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3826–31.
30. Meyerhof W, Batram C, Kuhn C, ym. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem Senses* 2010;35:157–70.
31. Kim KS, Egan JM, Jang HJ. Denatonium induces secretion of glucagon-like peptide-1 through activation of bitter taste receptor pathways. *Diabetologia* 2014;57: 2117–25.
32. Pesonen U. *Matolääkkeet ja uulkoisten häätöön käytetyt lääkkeineet*. Kirjassa: Koulun M, Mervaala E, toim. *Farmakologia ja toksikologia*. Kuopio: Medicina Oy 2013, s. 989–95.

SUMMARY

Artemisiae as medicinal and herbal medicinal plants from ancient times to the present day

The 2015 Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded to Chinese Youyou Tu for her work on an antimalarial drug that she isolated from sweet wormwood (*Artemisia annua* L) and absinthe (*Artemisia absinthium* L) belonging to the genus of *Artemisia*. In this article we deal with the use of *Artemisiae* as medicinal plants through the ages, and several pharmacologically active compounds can be obtained from species of the genus *Artemisia*. We will particularly focus on two medicinally interesting species of *Artemisiae* – sweet wormwood and absinthe – as well as two pharmacologically significant compounds found in them, artemisinin and thujone.