

Oppdagelsen av artemisinin – en Nobelpris verdig

Anne Berit C. Samuelsen

Farmasøytisk institutt, Farmakognosi, Universitetet i Oslo

E-post: a.b.c.samuelsen@farmasi.uio.no

SAMMENDRAG

Den kinesiske farmasøyten Youyou Tu ble tildelt Nobelprisen i 2015 for oppdagelsen av artemisinin til behandling av malaria. Artemisinin er et peroksidholdig sesquiterpenlaktone som finnes i søt malurt (*Artemisia annua* L.), en plante som er kjent fra tradisjonell kinesisk medisin. Artemisinin har en unik og kompleks virkemåte, og det er utviklet derivater av denne som i dag inngår i WHO's behandlingsanbefaling ACT (artemisininbasert kombinasjonsterapi) av falciparummalaria. Oppdagelsen er et resultat av et målrettet arbeid og har bidratt til å redde mange menneskeliv.

HOVEDBUDSKAP

Youyou Tu er tildelt Nobelprisen i fysiologi eller medisin for oppdagelsen av naturstoffet artemisinin til behandling av malaria.

Artemisinin er et peroksidholdig sesquiterpenlaktone som finnes i *Artemisia annua* L.

Verdens helseorganisasjon (WHO) anbefaler artemisininbasert kombinasjonsbehandling (ACT) til behandling av malaria forårsaket av *Plasmodium falciparum*.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Nobelprisen i fysiologi eller medisin for 2015 ble tildelt forskere som har utviklet nye terapier for parasittsykdommer. Blant disse er den kinesiske farmasøyten Youyou Tu som fikk prisen for oppdagelsen av artemisinin til behandling av malaria (1). Oppdagelsen av artemisinin har bidratt til å redde mange liv, spesielt ved å ha effekt mot legemiddelresistent falciparummalaria som er den alvorligste formen. Denne artikkelen gir en oversikt over nobelprisvinneren Youyou Tus viktige oppdagelse.

MALARIA

Malaria er en av verdens mest utbredte infeksjonssykdommer. Det ble i 2013 anslått cirka 200 millioner tilfeller av malaria og cirka 584 000 dødsfall (2). Malaria skyldes infeksjon av protozoer tilhørende *Plasmodium*-slekten. De artene som utgjør den største helsemessige trusselen på verdensbasis er *Plasmodium vivax*, som er mest utbredt, og *P. falciparum*, som gir den alvorligste potensielt dødelige formen for malaria. Protozoene er parasitter som overføres til mennesker via hunnmygg av *Anopheles*-slekten og som har en komplisert livssyklus der de opptrer i en rekke ulike former. Kort fortalt foregår protozoenes kjønnete formering hos myggen mens den ukjønnete formeringen foregår i mennesker; både i og utenfor erytrocyttene. De fleste tilfeller av malaria forekommer i tropiske strøk der myggen trives. Klimaforandringene de siste årene har således bidratt til økende utbredelse, for eksempel ble i det 2011 registrert 63 tilfeller av vivaxmalaria i Hellas (2). Malaria forebygges først og fremst ved å hindre bitt av myggen ved bruk av netting og insektmidler. For reisende til malariaområder anbefales i tillegg adekvat medikamentell malariaproylaks, mens det ved malariainfeksjon finnes egne behandlingsanbefalinger avhengig av

hvilken type infeksjon og alvorlighetsgrad. Resistens mot antimalariamidler er og blir en stor utfordring, slik at oppdagelsen av nye, effektive midler har stor betydning for folkehelsen på verdensbasis.

KINESISK MEDISIN

Youyou Tu (født 1930) ble uteksaminert fra Beijing Medical University i 1955 og arbeidet siden som forsker ved China Academy of Chinese Medical Sciences i Beijing. Arbeidet med å finne nye midler mot malaria ble initiert av den kinesiske stat i 1967 gjennom et nasjonalt antimalariaprojekt kalt Prosjekt 523 (3). Det var allerede på den tiden utbredt resistens mot klorokin, og behovet for nye midler mot malaria var stort. Etter sigende skal forespørselen om utvikling av nye antimalariamidler ha kommet fra daværende president i Nord-Vietnam, Ho Chi Minh, til Zhou Enlai som var statsminister i Folkerepublikken Kina, primært til bruk av de vietnamesiske militærtropper under Vietnamkrigen (4). Tu ble utnevnt som leder av en forskningsgruppe bestående av både naturstoffkjemikere og farmakologer som skulle finne nye antimalariamidler (3). Letingen begynte i den rikholdige tradisjonelle kinesiske medisin (TKM). Dette var også oppfordringen fra Mao Zedong som i «Maos lille røde» omtalte TKM som en sann skattekasse (5). Mer enn 2000 kinesiske urtemedisiner ble undersøkt i antimalariaprojektet, og av disse ble rundt 200 planter tatt videre til en malariamodell på mus. Blant plantene som så ut til å kunne hemme *Plasmodium* var *Artemisia annua* L. (3). *Artemisia annua* L. (Asteraceae), som på kinesisk kalles *qinghao* (norsk: søt malurt; engelsk: sweet wormwood) (figur 1), er en ettårig, viltvoksende aromatisk plante med små, gule blomster. Planten stammer sannsynligvis fra Asia (6). *A. annua* tilhører en slekt som inkluderer cirka 400 arter hvorav flere kjente, slik som malurt (*A.*

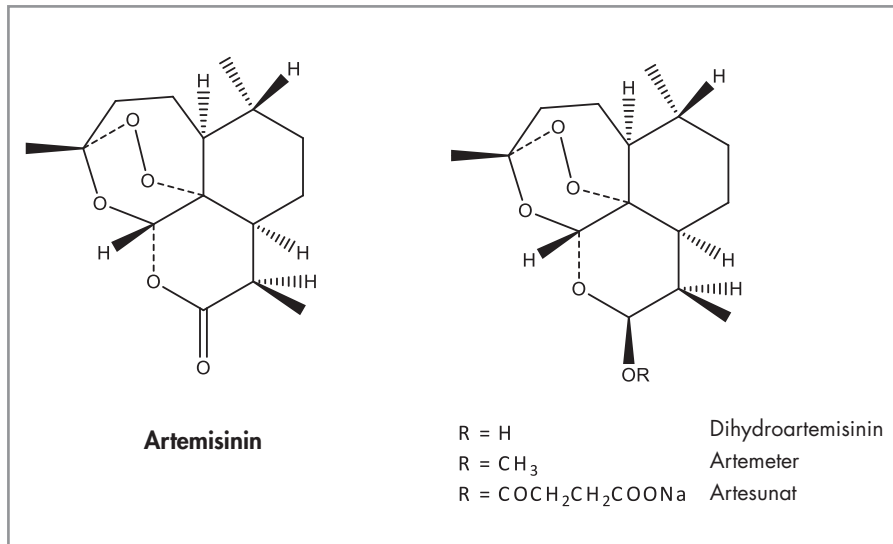


Figur 1. *Artemisia annua* L., søt malurt.
Foto: Anne Berit C. Samuelsen

absinthium), estragon (*A. dracunculus*) og burot (*A. vulgaris*).

Forskningsgruppen lagde ekstrakter av *A. annua*, men antimalariaaktivitet viste seg i første omgang å være lite reproducerbar. I et forsøk på å finne en forklaring på dette ble det gjort søk i litteraturen (3). Fantes nedtegnelser i eldre kinesisk medisinsk litteratur som kunne tilskrives bruk av denne planten til behandling av malaria, og hvordan skulle planten i så fall behandles?

Tradisjonell kinesisk medisin har røtter mer enn 5000 år tilbake i tid og inkluderer ikke bare plantebasert medisin, men også bruk av dyredeler (for eksempel tigerbein, bjørnegalle, skilpaddeskall), og dette i en filosofi utviklet blant annet av keiser Shennong (cirka 2800 f.Kr.) og Konfusius (551–479 f.Kr.) der universets harmoni ble beskrevet som et resultat av balanse mellom yin og yang og hvor chi beskrev livskraften som går gjennom alt: kroppen, maten, luften og plantene. Sykdom oppstår når et organ blir svakt på grunn av ytre krefter (vind, kulde, sommervarme, fuktighet, tørrhet, ild) og indre emosjonelle faktorer (glede, sinne, engstelse, konsentrasjon, sorg, frykt, skrekk). I TKM behandles sykdom ved å gjenopprette harmonien gjennom at chi styrkes og balansen mellom yin og yang gjenopprettes. I denne tradisjonen anses malaria som en varm yang-sykdom der balansen søkes gjenopprettet med et remedium som styrker yin. Et slikt middel er qinghao: det stimulerer yin og er «kaldt» og dermed egnet til behandling av feber og malaria (7). Nedtegnelser om bruk av qinghao ble funnet i «Resepthåndbok for krisesituasjoner», skrevet av Ge Hong (284–346 e.Kr.). Her blir ekstrakt av



Figur 2. Strukturformler av artemisinin og derivater av artemisinin.

qinghao anbefalt til behandling av feber og frysninger: «En håndfull qinghao bløtes i 2 liter vann, press ut juicen og drikk alt sammen». Denne beskrivelsen ga Youyou Tu ideen om å unngå høy temperatur slik som kokende vann ved ekstraksjon av plantematerialet og heller benytte lavere temperatur, for om mulig å unngå å ødelegge aktive komponenter. Dette så ut til å løse problemet med manglende reproducerbarhet (3). Den detaljerte opparbeidelsen av artemisininholdig ekstrakt er lite tilgjengelig, men synes å involvere ekstraksjon med petroleumseter og fraksjonering på en silikagel-kolonne (8, 9). Ekstraktet viste seg svært effektivt mot *Plasmodium*-infeksjon i mus og i aper. Youyou Tu skriver i ettertid at hun og hennes kolleger prøvde ekstraktet på seg selv for å undersøke dets sikkerhet, før det ble forsøkt på pasienter med *P. vivax* og *P. falciparum*-infeksjon. Resultatene var svært positive (3).

ARTEMISININ

I 1972 ble et fargeløst krystallinsk stoff isolert, og den isolerte forbindelsen fikk det kinesiske navnet «qinghaosu» som betyr «den aktive bestanddelen i qinghao» eller artemisinin (3).

Strukturen til artemisinin ble publisert i et kinesisk tidsskrift i 1977 (10) og gjort kjent for resten av verden i 1979 (11). I motsetning til de fleste antimalariamidler er ikke artemisinin et alkaloid, men et sesquiterpenlaktone med en noe uvanlig endoperoksidbro (figur 2). Peroksidgruppen later til å være vesentlig for artemisinin's antimalariaaktivitet (12) ved at den danner reaktive frie radikaler etter reaksjon med Fe²⁺ fra heme. Heme er den

delen av hemoglobin som binder oksygen og består av et jernion bundet til en stor heterosyklisk organisk ring (porfyrin). Malaria er forbundet med hemolyse med påfølgende frisettning av hemoglobin og heme, og spesielt heme ser ut til å være en effektiv «aktivator» av artemisinin (13). Selve virkningsmekanismen på protozoene er kompleks og omfatter mange ulike mekanismer. Radikalene som dannes kan blant annet skade parasittens celledannelse, forstyrre mitokondriefunksjon og andre vitale funksjoner, alkylere heme og forstyrre protozoens detoksifisering av heme (for oversikt, se 14). Artemisinin viser seg å kunne drepe malariaparasitten ved svært mange ulike stadier av den ukjennede formeringen (4), og virker dessuten også på gametocytene hos *P. falciparum* (15). Artemisinin påvirker imidlertid ikke hvilestadiene (hypnozoittene) av *P. vivax* og *P. ovale* (4).

De første humane studiene rapportert omfattet 2099 tilfeller av malaria hvor artemisinin viste svært god effekt med tanke på normalisering av kroppstemperatur og reduksjon av antall parasitter i blod, både ved vivax- og ved falciparummalaria. Artemisinin så ut til å være generelt godt tolerert og ha få bivirkninger. Forsøk med mus indikerte rask absorpsjon etter oral administrasjon og kort (fire timer) halveringstid (11). Senere studier viste at artemisinin virket raskere enn både kinin og meflokin, men pasienter behandlet med artemisinin viste relativt høy tilbakefallsprosent. Dette, sammen med observasjoner om at ulike antimalariamidler virker på ulike stadier av malariaprotazoens livssyklus og resistensproblematikk knyttet

spesielt til *P. falciparum*, gjorde at det ble foreslått å anvende kombinasjonsbehandling fremfor monoterapi (16). Kombinasjonsterapi er senere anbefalt av WHO, og til behandling av ukomplisert malaria forårsaket av *P. falciparum* anbefales i dag artemisininbasert kombinasjonsterapi (Artemisinin-based Combination Therapy, ACT) (17, 18). ACT innebærer behandling med et artemisininderivat slik som dihydroartemisinin, artemeter eller artesunat (figur 2) i kombinasjon med et annet antimalariamiddel med en annen virkningsmekanisme og lengre halveringstid. Artemisinin skal da redusere hovedandelen parasitter i løpet av tre behandlingsdager, deretter skal det andre legemiddelet eliminere de gjenværende parasittene (18).

Artemisinin er lite løselig både i vann og i olje (19), og ganske tidlig begynte forskningsgruppen i Kina å utvikle derivater slik som dihydroartemisinin (dihydroqinghaosu). Dihydroartemisinin ble første gang laget i 1973, ved modifisering av karbonyl (20), det vil si ved reduksjon med natrium borhydrid (19). Dihydroartemisinin viste seg å være ti ganger mer aktivt enn artemisinin (20) og kan benyttes til å lage derivater med ulik løselighet: Vannløselig artesunat og oljeløselig artemeter (figur 2).

Forekomst av legemiddelresistente stammer av *Plasmodium* har vært et problem siden tidlig på 1960-tallet. Det er imidlertid først i de senere år at det har blitt registrert resistens mot artemisinin, spesielt i området rundt Thailand, Burma (21), Kambodsja, Laos og Vietnam (18). Årsakene til dette kan være mange, men bruk av falske legemidler, feil valg av legemiddel slik som monoterapi og feilbruk, nevnes som mulige årsaker. Ettersom resistens ofte oppstår i dette området, har det vært spekulert på om parasittene der har større genetisk variasjon enn i andre områder (22). WHO arbeider for å fjerne artemisininbasert monoterapi og ustandardiserte legemidler fra markedet og heller fremme bruken av ACT i aktuelle områder for om mulig å hindre videre resistensutvikling mot artemisinin.

Også andre effekter har i den senere tid blitt knyttet til artemisinin; både antiviral og anticanceraktivitet er studert, i tillegg til effekt på andre parasittsykdommer slik som leishmaniasis og schistosomiasis (bilharzia) (14). Videre forskning vil kunne avdekke om indikasjonsområdene til artemisinin kan utvides til å omfatte også disse.

KONKLUSJON

Oppdagelsen av artemisinin til behandling av malaria skjedde rundt 40 år tilbake i tid

som et resultat av målrettet forskning initiert av Mao Zedongs regime. Artemisinin har en unik struktur og virkemåte sammenliknet med andre antimalariamidler. Artemisininbasert kombinasjonsbehandling (ACT) har i de siste 15 år vært WHO's anbefalte behandling av falciparum malaria. Kampen mot malaria er imidlertid ikke over med dette; formidling av informasjon om riktig bruk, arbeid for tilgang av virksomme legemidler og ikke minst utvikling av nye antimalariamidler, er fortsatt vesentlig.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Nobelprize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015. www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/ (søkedato 02.11.2015).
2. Folkehelseinstituttet. Malaria – veileder for helsepersonell. www.fhi.no/artikler/?id=82817 (søkedato 02.11.2015).
3. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. *Nat Med* 2011; 17: 1217–20.
4. White NJ. Qinghaosu (Artemisinin): The price of success. *Science* 2008; 320: 330–4.
5. Awofeso N. Project 523: transformation of artemisinin from traditional Chinese medicine to mainstream anti-malaria chemotherapy. *Spatula DD* 2011; 1: 113–8.
6. Sadiq A, Hayat, MQ and Ashraf, Ethnopharmacology of artemisia annua L.: A review, i *Artemisia annua – Pharmacology and Biotechnology*, T. Aftab, Red. 2014, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. s. 9–25.
7. Heinrich M, Barnes J, Gibbons S et al. Traditional systems of herbal medicine, i *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. 2012, Churchill Livingstone Elsevier. s. 175–9.
8. Klayman DL, Lin AJ, Acton N et al. Isolation of artemisinin (qinghaosu) from *Artemisia annua* growing in the United States. *J Nat Prod* 1984; 47: 715–7.
9. Tu YY, Ni MY, Zhong YR et al. Studies on the Constituents of *Artemisia annua* Part II. *Planta Med* 1982; 44: 143–5.
10. Collaboration Research Group for Qinghaosu, A new sesquiterpene lactone-qinghaosu (kinesisk). *Kexue Tongbao* 1977; 3: 142.
11. Collaboration Research Group for Qinghaosu, Antimalaria studies on Qinghaosu. *Chin Med J* 1979; 92: 811–6.
12. Haynes RK, Chan WC, Lung CM et al. The Fe²⁺-mediated decomposition, PfATP6 binding, and antimalarial activities of artemisine and other artemisins: The unlikelyhood of C-centered radicals as bioactive intermediates. *Chem Med Chem* 2007; 2: 1480–97.
13. Zhang SM and Gerhard GS. Heme activates artemisinin more efficiently than hemin,

inorganic iron, or hemoglobin. *Bioorg Med Chem* 2008; 16: 7853–61.

14. Pandey N and Pandey-Rai S. Updates on artemisinin: an insight to mode of actions and strategies for enhanced global production. *Protoplasma*, 2015.
15. Chen PQ, Li GQ, Guo XB et al. The infectivity of gametocytes of *Plasmodium falciparum* from patients treated with artemisinin. *Chinese Medical Journal* 1994; 107: 709–11.
16. Jiang JB, Guo XB, Li GQ et al. Antimalarial Activity of Mefloquine and Qinghaosu. *Lancet* 1982; 2: 285–8.
17. WHO, Antimalarial drug combination therapy. Report of a WHO Technical Consultation. WHO/CDS/RBM/2001.35, 2001.
18. WHO. Artemisinin resistance. www.who.int/malaria/media/artemisinin_resistance_qa/en/ (søkedato 06.11.2015).
19. Klayman DL. Qinghaosu (Artemisinin) – an Antimalarial Drug from China. *Science*, 1985; 228: 1049–55.
20. Tu Y. The development of new antimalarial drugs: Qinghaosu and dihydro-qinghaosu. *Chin Med J* 1999; 112: 976–7.
21. Friedrich MJ. Artemisinin-resistant malaria. *JAMA* 2012; 307: 2017.
22. Enserink M. Malaria's Drug Miracle in Danger. *Science* 2010; 328: 844–6.

Manuskriptet ble mottatt 11. november 2015 og godkjent 16. desember 2015.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

The discovery of artemisinin – a Nobel Prize worthy

Youyou Tu, a Chinese pharmacist, was awarded the Nobel Prize of 2015 for the discovery of artemisinin for treatment of malaria. Artemisinin is a sesquiterpene lactone containing a peroxide group. This compound is naturally occurring in sweet wormwood (*Artemisia annua* L.) which is a traditional Chinese medicinal plant. Artemisinin has a unique and complex mode of action, and today Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) is recommended by WHO for treatment of falciparum malaria. The discovery of artemisinin is a result of a goal-oriented project, and it has contributed to the saving of a lot of people's lives.