

DOKTORAND: Robert Løvsletten Smith
GRAD: Philosophiae doctor (Ph.D.)
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Farmasøytisk institutt
FAGOMRÅDE: Farmakologi
VEILEDERE: Harald Thidemann Johansen, Rigmor Solberg & G. Hege Thoresen
DISPUTASDATO: 18.06.2014

AVHANDLINGENS TITTEL: *Regulation of legumain in human cells*

Kan man utnytte enzymet legumain til behandling av kreft? Og kan legumain forårsake muskelbivirkninger ved bruk av statiner? I avhandlingen har legumain blitt studert nærmere og interessante resultater er funnet.

Robert Løvsletten Smith har i samarbeid med sin forskningsgruppe (ProTarg) ved Farmasøytisk institutt i Oslo studert effekter av legemidler på enzymet legumain. Studiene har blant annet vist at de kolesterolsenkende legemidlene, statiner, reduserer aktiviteten til legumain. Dette er interessant med tanke på å kunne forklare statiners muskelbivirkninger. Statiner som brukes til forebygging av hjerte og karsykdom er blant verdens mest brukte legemidler og har generelt få bivirkninger. Men muskelplager er en sjelden bivirkning hvor utfallet kan bli alvorlig. I studien er effekter av simvastatin undersøkt i muskelfibre fra mennesker dyrket i laboratoriet. Funnene tyder på at simvastatin hemmer aktiviteten av enzymet legumain.

Foruten hjerte- og karsykdommer er legumain også knyttet til utviklingen av kreft. Kreft er en hovedårsak til død i den vestlige verden og kjennetegnes ved ukontrollert celledeling og spredning av kreftceller. Det er vist at legumain er høyt uttrykt i kreftceller (høyere nivåer enn i normale celler). Dette var utgangspunktet for en annen studie i doktorgradsarbeidet. I samarbeid med Avdeling for farmasøytisk kjemi ved Farmasøytisk institutt er et nytt mulig legemiddel mot kreft blitt laget, som er en variant av en kjent cellegift, kolkisin. Denne varianten, kolkisin prodrug, er mindre toksisk for friske celler, men aktiveres til toksisk kolkisin i kreftceller som inneholder mye av enzymet legumain. Smith viser i sin studie at legemidlet drepte flere celler som inneholdt mye legumain enn celler som inneholdt lite legumain. Kolkisin prodrug kan derfor være et eksempel på legemiddel til målrettet terapi med færre bivirkninger enn tradisjonelle cellegifter.

Etter lovende resultater fra disse studiene, kan dette være et steg videre på veien for å finne svaret på gåten statin-induserte muskelbivirkninger. Det nye kolkisin prodrug har også potensialet til å kunne brukes i kreftbehandling.